UEBER

# GIFTIGE EIWEISSE

## WELCHE BLUTKÖRPERCHEN VERKLEBEN

---

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG VON DOCENTUR DER PHARMAKODYNAMIK

MIT GENEHMIGUNG DER WEITERFAHRENEN
MEDICINISCHEN FAKULTÄT

ZU UPSALA

ZUR ÖFFENTLICHEN BEURTHEILUNG VORGELEGT

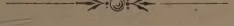
VON

**M. ELFSTRAND**
D:R MED.

DIE VERTHEIDIGUNG WIRD SONNABEND DEN 6 FEBRUAR 1897

UM X UHR V. M.

IM HÖRSAAL IV STATTFINDEN



UPSALA
ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-AKTIEBOLAG
1897

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Dass es giftige Eiweisskörper giebt, ist ein Satz, der erst in den letzten Jahrzehnten ausgesprochen worden ist. Im Jahre 1884 erklärten zwei englische Forscher, WARDEN und WADDELL, dass der wirksame, giftige Bestandtheil in den Samen des *Abrus precatorius* L., das damals viel besprochene »Jequirity», ein Albumin sei. Ein paar Jahre später wiesen andere Forscher in Schlangengift giftige Eiweissstoffe nach und 1888 isolirte HAMMERSCHLAG einen giftigen Eiweisskörper aus Tuberkelbacillen. Im Jahre darauf zeigte ein anderer Forscher, dass im Blute verschiedener Thiere Eiweisskörper vorkommen, die giftig auf Bakterien einwirken, und bald darauf erklärte EMMERICH, der schon vorher gefunden hatte, dass Bakterien in fliessendem Blut zerstört werden können, dass künstliche Immunität auf Bildung von bakterienfeindlichen Eiweissstoffen im Blute beruht, und damit war der erste Grund der modernen Blutserumtherapie gelegt[1].

So haben denn giftige Eiweisskörper, welche man jetzt oft unter der Benennung »Toxalbuminen» zusammenzufassen pflegt, während der letzten Jahre grosses Interesse sowohl bei Pharmakologen, wie bei Klinikern, Therapeutikern, Bakteriologen und Pathologen erregt.

Wie schon erwähnt, wurde in einer Pflanze zum ersten Male, 1884, giftiges Eiweiss nachgewiesen. Einige Jahre später fanden KOBERT und sein Schüler STILLMARK in einer anderen Pflanze, nämlich in Samen von *Ricinus communis* L., solches Eiweiss, und seitdem sind be-

[1] Ausführlicheres über giftige Eiweisse siehe z. B. HAMMARSTEN, Upsala Läkareförenings Förh. XXIX. 1. (1893), und SUNDBERG, Mikroorganismerna, S. 93 (1895).

sonders von KOBERT's Laboratorium in Dorpat einige Abhandlungen ausgegangen, welche diese vegetabilischen Toxalbumine behandeln, die sich als äusserst interessante Blutgifte erwiesen und eine Rolle in der Frage über künstliche Immunität zu spielen angefangen haben.

Ebenfalls bei SCHMIEDEBERG in Strassburg hat man mit dem giftigen Stoff der Ricinussamen gearbeitet, doch ist nur ein kleiner Theil der Untersuchungen über dieses Thema, die man daselbst gemacht, bisher veröffentlicht worden [1].

Während der Monate November und December 1895 und Januar 1896 hatte auch der Verfasser dieser Arbeit das Vergnügen, auf dem Laboratorium des Professors KOBERT in Dorpat und unter seiner Leitung mit einem hierher gehörigen Stoffe zu arbeiten; und diese Arbeit habe ich nachher, seitdem mir das LJUNGBERG'sche Reisestipendium zugetheilt wurde, während kürzerer Zeit, nämlich vom Ende Juni bis Ende August 1896, Gelegenheit gehabt bei Professor SCHMIEDEBERG, auf seinem ausgezeichneten Laboratorium in Strassburg, fortzusetzen. Ausserdem hatte ich während des Frühjahrsemesters 1896, dank sei dem ausgezeichneten Entgegenkommen des Professors FR. HOLMGREN, Gelegenheit einige Versuche auf seiner Institution in Upsala zu machen. Der grösste Theil erwähnter Zeit war doch von anderer Arbeit in Anspruch genommen.

Ich bitte hier den Herren Professoren KOBERT, SCHMIEDEBERG und HOLMGREN meinen ehrfurchtsvollen und verbindlichsten Dank für das freundliche Entgegenkommen und für die Hilfe bei meiner Arbeit, die ich von ihrer Seite genossen, aussprechen zu dürfen.

Auf Professor KOBERT's Vorschlag habe ich mit »Toxalbuminen» angefangen zu arbeiten. Meine Untersuchungen haben hauptsächlich giftigen Eiweisskörper in Crotonsamen gegolten, ich habe aber auch einige vergleichende Versuche mit den naheverwandten Stoffen in Abrus- und Ricinussamen gemacht.

[1] Vergleiche VIRCHOW und HIRSCH, Jahresbericht der inneren Medizin, Bd. I. (1887) und SCHMIEDEBERG, Grundriss der Arzneimittellehre, dritte Auflage (1895), Seite 227.

Die Zeit, während welcher ich mich bisher mit dem betreffenden, keineswegs leichten Thema habe beschäftigen können, war nicht besonders lang. Und der Gegenstand ist mit dieser kleinen Arbeit bei weitem noch nicht erschöpft; im Gegentheil, mehrere der gewonnenen Resultate fordern zu fortgesetzten Versuchen auf. Ich glaube jedoch, meine bisher gewonnenen Erfahrungen jetzt veröffentlichen zu können. Vielleicht können sie einem Anderen, der mit diesen interessanten Stoffen arbeiten will, in Etwas zur Leitung dienen. Die Gebiete, auf welche ich bis jetzt nicht näher eingegangen bin, sind z. B. die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche durch die fraglichen Stoffe hervorgerufen werden, das Schicksal der Stoffe im Organismus und ihr Verhalten bei Immunisirungsversuchen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass der Organismus auch gegen die giftigen Eiweisskörper der Crotonsamen immunisirt werden kann, ebenso gut wie gegen die verwandten Stoffe im *Abrus* und *Ricinus*, und es scheint mir, dass gerade dergleichen Versuche mit Crotoneiweissen von besonderem Interesse werden dürften, da sie, wie es aus dem Folgenden hervorgeht, sich ganz verschieden zu dem Blut verschiedener Thiere verhalten.

Ehe ich meine eigenen Untersuchungen über die fraglichen Crotongifte bespreche, will ich den Inhalt der Arbeiten von Anderen über die nahestehenden Substanzen der Abrus- und Ricinussamen wiedergeben.

---

## Ueber das Abrin.

*Abrus precatorius* ist eine längst bekannte Papilionacee, die in Ostindien und vielleicht auch in Brasilien ihre ursprüngliche Heimath hat, und die heutzutage in allen Tropenländern verbreitet ist.

Besonders die Samen dieser Pflanze sind seit Alters bei verschiedenen, halbcivilisirten Völkern für verschiedene

Zwecke benutzt worden und am Anfang des vorigen Jahrzehntes (1882) erregte sie auch bei europäischen Aertzten grosses Aufsehen als ein angeblich gutes Mittel gegen einige kronische Augenkrankheiten. Seit dieser Zeit wurde in Europa die Pflanze oft mit dem aus Brasilien stammenden Namen »Jequirity» bezeichnet. Zu Heilzwecken benutzte man eine Infusion der Samen und erregte mit dieser eine charakteristische Ophthalmie, »Jequirity-Ophthalmie» genannt. (Nach Verlauf dieser akuten Ophthalmie war die chronische Krankheit, wie man angab, geheilt.) Einige Forscher glaubten nun zuerst, dass das wirksame Prinzip der Jequirity-Infusion eine Bacille sei. Andere stellten diese Ansicht doch bald in Abrede und vermutheten, dass in Jequiritysamen irgend eine andere wirksame Substanz, vielleicht ein Ferment, vorhanden sei.

Die Ersten, die zu voller Evidenz erwiesen, dass das Wirksame in »Jequirity» nicht eine Bakterie sei, waren BRUYLANTS und VENNEMAN. Sie veröffentlichten am Anfang 1884 ihre Untersuchungen über dieses Mittel[1]. Nach diesen Forschern ist das wirksame Prinzip der Abrussamen ein Enzym, das während der Keimung gebildet wird, und das sie »*Jequiritin*» nennen. Die Beweise dieser Forscher für die Enzymnatur der wirksamen Substanz sind nicht genügend. Indessen geht aus ihren Untersuchungen hervor, dass das Wirksame von Eiweissnatur sein muss, obwohl die Verf. dies nicht ausdrücklich sagen. Sie isolirten einigermassen das Mittel und machten auch einige Untersuchungen über dessen Wirkung, betreffs welcher ich auf das Original hinweisen möchte.

Einige Monate später wurden die Abrussamen von zwei anderen Forschern, WARDEN und WADDELL[2] in Calcutta, chemisch untersucht. (Diese Autoren arbeiteten

---

[1] BRUYLANTS et VENNEMAN, Le Jequirity et son principe phlogogène. Bulletin de l'Academie Royale de Médecine de Belgique 1884, p. 147.

[2] WARDEN und WADDELL, Non-Bacillar Nature of Abrus poison. Calcutta 1884.

dabei unter der Leitung des Professors R. KOCH, der damals in Indien war.) Sie zeigten, dass *das wirksame, giftige Prinzip,* welches sie *Abrin* nannten, *von albuminoider Natur sei* und mit Bacillen nichts zu schaffen habe. Sie hielten das Abrin für nahe verwandt mit Ovalbumin und den vegetabilischen Albuminen. Es gelang ebenfalls ihnen, diese giftige Substanz einigermassen zu isoliren, indem sie die pulverisirten Samen mit Chloroform und Weingeist vom Farbestoff und Fett befreiten, dann den Rückstand mit Wasser extrahirten und aus dem Extrakte das Abrin mit Alkohol praecipitirten.

Damit schien zum ersten Male erwiesen zu sein, dass ein Eiweisskörper existiren kann, der giftig ist.

Eine genauere chemische Untersuchung über das wirksame Prinzip der Abrussamen machte SIDNEY MARTIN [1] drei Jahre später. Er zeigte, dass das Abrin WARDEN und WADDELL's nicht ein Albumin, sondern eine Mischung zweier anderer Eiweisskörper, eines *Globulins* und einer *Albumose,* sei. (Die von diesen Autoren angegebenen Reaktionen bewiesen nur, dass es ein Eiweisskörper, nicht aber dass es ein Albumin sei.) Das Globulin koagulirte zwischen 75° und 80° C. und verlor dabei auch seine Giftigkeit.

Im Jahre 1889 studirten S. MARTIN und WOLFENDEN die physiologischen Wirkungen des Abrusglobulins [2]. Es hatte dieselbe physiologische Wirkung wie der Wasserextrakt der Abrussamen und wie das Abrin WARDEN und WADDELL's. Es erzeugte Inflammation der Bindehaut des Auges, wirkte auch sonst, bei subcutaner Applikation, lokal und auch seine allgemeine Wirkung ist dieselbe, die WARDEN und WADDELL für das Abrin angegeben hatten. So z. B. erzeugte es Temperaturerniederung und das

[1] S. MARTIN, The Proteids of the Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Society, Vol. 42 (1887), p. 331.

[2] S. MARTIN and WOLFENDEN, Physiological Action of the Active Principle of the Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Soc. of London, Vol. 46 (1889).

Thier (Ratte) wurde schläfrig und schwach; bei Sektion fand man den Darm hyperämisch, mitunter stark entzündet und oft mit submukösen Echymosen, das Blut blieb oft lange fliessend, war aber mitunter geronnen [1].

Dasselbe Jahr untersuchte S. MARTIN [2] auch die physiologische Wirkung der von ihm dargestellten Abrusalbumose. Die Wirkung war fast ganz dieselbe, wie die des Abrusglobulins, nur viel schwächer [3]. Die Wirkung der Albumoselösung wird bei 70°—80° C. geschwächt, bei 85° C. zerstört. Der Verf. hebt ausserdem hervor, dass das Abrusgift in seiner chemischen Zusammensetzung, seiner lokalen und theilweise auch in seiner allgemeinen Wirkung eine grosse Ähnlichkeit mit einigen Schlangengiften hat. Die Schlangengifte sind indessen noch giftiger als Abrin.

1891 publizirte HELLIN, einer von KOBERT'S Schülern, eine Arbeit über das Abrin [4]. Ebenso wie WARDEN und WADDELL fand er, dass das Abrin ein Eiweisskörper sein müsse, und dass es zu den ungeformten Fermenten zu rechnen sei. Er geht jedoch auf keine genauere chemische Analyse des Giftes ein. Das interessanteste Resultat der Untersuchungen HELLIN'S ist, dass das *Abrin auf Blut eine ganz gleiche Wirkung wie Ricin hat* [5]. Diese Wirkung des Ricins war einige Jahre früher auf KOBERT'S Laboratorium während STILLMARK'S Untersuchungen über das Ricin entdeckt worden. (Siehe das Folgende S. 12). Für die meisten seiner Versuche wendete er ein von E. MERCK in Darmstadt nach KOBERT'S Angaben hergestelltes Abrinpräparat an. Ebenso wie Ricin klebt es nämlich die rothen Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen

[1] Die interessante Wirkung des Abrins auf Blutkörperchen kannten die Verf. offenbar nicht.

[2] S. MARTIN, The Toxic Action of the Albumose from Seeds of Abrus precatorius. Proceedings of the Royal Soc. Vol. 46 (1889).

[3] Die von S. MARTIN dargestellte Albumose hatte mehrere Monate unter Alkohol gestanden.

[4] HELLIN, Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[5] Dies hatte übrigens KOBERT schon 1889 gesehen. (KOBERT, Intoxikationen, S. 456).

zusammen, welche dann allmählich nach dem Boden des Reagenzglases sinken. Ebenso wie Ricin wirkt es zugleich der Febringerinnung in dem nicht defibrinirten Blute entgegen.

Das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen fand (unter der Einwirkung des Abrins) in allen den untersuchten Blutarten (von Rindern, Katzen, Kaninchen, Pferden und Hunden) statt, es wirkte am stärksten auf Hund- und Pferdeblut, am schwächsten auf Kaninchenblut. Die lokale und allgemeine Wirkung des Abrins auf den Organismus betreffend, kam er zu den ungefähr gleichen Resultaten, wie MARTIN und WOLFENDEN. Er hebt jedoch hervor, dass bei subcutaner Applikation des Mittels es seltener vorkam, dass lokale Reizerscheinungen eintraten (und Abscessbildung trat niemals ein). Die Wirkung des Mittels auf die Temperatur betreffend, fand er, dass es, in grösseren Dosen (100 mg.) gegeben, allerdings die Temperatur herabsetze, fasste dies aber als einen prämortalen Prozess auf. Er will indessen kein Gewicht auf diese seine Versuche über die Wirkung des Mittels auf die Temperatur legen, ebenso wie er auch nicht näher diese seine Versuche bespricht. Bei Versuchen an Thieren zeigte es sich indessen sehr giftig, wenigstens bei intravenöser und subcutaner Applikation. Bei Applikation per os waren verhältnissmässig grosse Dosen nöthig.

Fast zu gleicher Zeit wie HELLIN machte auch EHRLICH[1] einige interessante Untersuchungen über das Abrin, hauptsächlich Immunisirungsversuche an weissen Ratten. Er fand, dass die Thiere durch anhaltende Anwendung von kleinen, allmählich steigenden Dosen ebenso gut gegen dieses Gift immunisirt werden konnten wie gegen Ricin. Sowohl lokale (z. B. auf dem Auge), wie allgemeine Immunität wurde erhalten. Hierbei wurde im Blute ein Körper, »*Antiabrin*», gebildet, welcher die Wirkung des Abrins vollkommen aufhob. Thiere, die gegen Abrin immunisirt worden waren,

[1] EHRLICH, Experim. Untersuchungen über Immunität. II. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 44 (S. 1218).

waren dagegen nicht gegen Ricin immunisirt und umgekehrt, was ja zeigt, dass diese Stoffe, obschon in ihren Wirkungen gleich, doch nicht identisch sein konnten. Sie sind im Uebrigen, nach EHRLICH, nicht gleich giftig, indem Abrin kaum halb so giftig wie Ricin ist.

Uebrigens bemerkt EHRLICH, dass auch Abrin (ebenso wie Ricin) lokal reizt, Indurationen, seltener Nekrosen (die bei subcutaner Anwendung von Ricin so allgemein waren), dafür aber oft Haarausfall erzeugend.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche das Abrin im Thierorganismus erzeugt, sind von WERHOFSKY[1] näher studirt worden. Als Versuchsthiere benutzte er Kaninchen, und applizirte das Mittel am öftesten subcutan, jedesmal ungefähr 0,003 G. pro Kilogramm Körpergewicht. Er benutzte ein von E. MERCK erhaltenes Abrinpräparat.

Er bemerkt, dass die Thiere schläfrig wurden, den Appetit verloren und profuse, flüssige, bluthaltige Durchfälle bekamen. Die Temperatur sank.

Stets fand sich in der Bauchhöhle der vergifteten Thiere eine blutige, seröse Flüssigkeit, auch im Pericardium eine unbedeutende Menge blutiger Flüssigkeit; in den Gedärmen blutiger Inhalt, auf der Schleimhaut des Magens und Darmes eine weissgraue Ablagerung; die Leber und die Nieren blutreich und vergrössert, auch die Milz war vergrössert; auf der Aussenfläche des Herzens Echymosen, die Ventrikeln waren dilatirt und enthielten viel Blut.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigten sich die Gefässe der Leber erweitert und mit Blut gefüllt und dies in desto höherem Grade, je kürzere Zeit das Thier nach der Vergiftung gelebt hatte. Alle Zweige der Vena portae, die Leberkapillaren und die Venulae centrales waren stark ausgedehnt und voll von rothen Blutkörperchen. Oft waren

---

[1] WERHOFSKY, Beiträge zur patholog. Anatomie der Abrinvergiftung (Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie, 18. Band, 1. Heft., Jena 1895).

die Grenzen der Letzteren beibehalten, nur an wenigen Stellen waren sie zu formlosen Klümpchen zusammengeschmolzen, wo man die verschiedenen Blutkörperchen nicht unterscheiden konnte. In der Umgebung der Pfortaderverzweigungen waren stellenweise kleine Blutungen zu sehen. Das Endothel der Leberkapillaren sehr fettdegenerirt. In dem Herzen waren einige Muskelfäden heller als normal und sehr verdickt, dies darauf beruhend, dass die Fibrillen in diesen Muskelfäden durch eine klare Flüssigkeit auseinander gezwängt waren. Die Gefässe des Herzens waren mit Blut überfüllt, dessen rothe Blutkörperchen hier und da zerstört waren.

In den Lungen waren Blutgefässe, Alveolen und Bronchien durch eine blutige Flüssigkeit, die arm an rothen Blutkörperchen war, ausgedehnt; hier und da kleinere Blutungen. In der Milz waren die Blutgefässe kolossal erweitert, am meisten bei den Thieren, die am schnellsten gestorben waren. Im Magen war die Schleimhautfläche sehr verändert; die oberflächlichen Kapillaren waren erweitert und blutgefüllt; die Epithelzellen nekrotisch. Auch in den Därmen grosse Veränderungen. Die Gefässe ausgedehnt und mit Blut überfüllt, und die Blutkörperchen bildeten daselbst formlose Klümpchen. Das Epithel der Zotten und der Drüsen ganz nekrotisch; auf der Oberfläche der Schleimhaut ein feinkörniges Exudat, mit abgestossenen Epithelzellen und Blutkörperchen.

WERHOFSKY ist der Ansicht, dass das Abrin durch Herzerlähmung in Folge der eigenthümlichen, hydropischen Degeneration des Herzens tödtet.

---

## Ueber das Ricin.

Auch *Ricinus communis* L. ist eine schon seit den ältesten Zeiten bekannte Pflanze, eine Euphorbiacee, die in den tropischen und subtropischen Theilen Asiens und Afri-

kas, sowie auch in Nordamerika und in Europa, nämlich in Griechenland und dem Kaukasus, vorkommt[1].

Dass die Samen dieser Pflanze giftig sind, haben schon einige ältere Verfasser angegeben[2]. Durch die WERNER'schen[3] Untersuchungen wurde dargelegt, dass sich der Giftstoff vorzugsweise im Embryo des Samens, ebenfalls auch im Endosperm, dagegen nicht in der Schale befände. Welcher Natur die giftige Substanz sei, hat lange eine Streitfrage ausgemacht. Während der eine Verfasser sie für ein Alkaloid angesehen, hat der Andere geglaubt, es sei ein giftiger Körper, der durch Zersetzung von Amygdalin entstanden war, welches seiner Ansicht nach in Ricinussamen vorkommt; ein dritter Verfasser hat sie für ein zu den Syreanhydriden gehöriges Glykosid[4] angesehen u. s. w. Siehe STILLMARK's hierunten citirte Arbeit.

RITTHAUSEN[5] zeigte, dass sich in Ricinussamen wenigstens zwei verschiedene Eiweisskörper finden müssen, dass sich aber daselbst ein *giftiger* Eiweisskörper finden solle, scheint er sich nicht gedacht zu haben. Zu dieser Ansicht gelangte aber KOBERT's Schüler STILLMARK[6]. Er fand, dass man aus den enthülsten Ricinussamen eine giftige Substanz extrahiren konnte, die sich zu chemischen Reagenzien wie ein Eiweisskörper verhielt. Wenn man die Samen mit Wasser, Kochsalzlösung oder Glycerin extrahirte, sei es dass man dieselben erst mit Alkohol oder Aether

---

[1] Denjenigen, der etwa die Geschichte der Ricinuspflanze zu studiren wünschen sollte, weise ich auf die hier unten citirte Arbeit STILLMARK's hin.

[2] Siehe das weitere hierüber in STILLMARK's Arbeit.

[3] WERNER, Ueber Ricinen und die wirksamen Bestandtheile der Ricinussamen. Pharmaceut. Zeitung für Russland 1870, No. 2.

[4] In den Schalen der Ricinussamen ist in neuester Zeit von MARKO SOAVE ein Glykosid *Ricinin*, wie es scheint, sicher nachgewiesen worden. Siehe Annali di Chimica e di Farmacologia, Volume XXI, No. 2. 1895.

[5] RITTHAUSEN, Ueber die Eiweisskörper der Proteinkörner der Ricinussamen. PFLÜGERS Archiv der Physiologie 1879, Bnd. 19.

[6] STILLMARK, Ueber Ricin. Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Prof. R. KOBERT, III, Stuttgart 1889.

vom Fett befreit oder nicht, erhielt man eine Lösung, die mit Eiweiss fällenden Reagenzien Niederschläge gab, und diese Niederschläge, welche die für Eiweiss charakteristischen Reaktionen haben, erwiesen sich als giltig. Er schloss hieraus, dass das in (den enthülsten) Ricinussamen befindliche Gift ein Eiweisskörper sein müsse. Er nannte denselben *Ricin*. Er hat dasselbe keiner genaueren chemischen Analyse unterworfen. Er hat z. B. nicht zu bestimmen versucht, ob es vielleicht eine Mischung von mehreren Eiweisskörpern sei. Er hält es für wahrscheinlich, dass das Ricin eine Albumose sei, die der von S. MARTIN im Papayasaft gefundenen β-Phytalbumose entspricht. Der Grund aber, den der Verfasser für diese seine Ansicht ausspricht, nämlich dass es durch Magnesiumsulfat gefällt wird (l. c. S. 78), berechtigt offenbar nicht zu einer solchen Schlussfolge. Auf Grund des Verhaltens des Giftes bei Erwärmung, seiner Löslichkeit in Glycerin u. s. w. kam der Verfasser weiter zu der Überzeugung, dass *der giftige Eiweisskörper aller Wahrscheinlichkeit nach zu den ungeformten Fermenten zu rechnen sei*, obgleich er keinen bestimmten Beweis dafür hat geben können.

Das Präparat, welches er bei seinen Versuchen am öftesten benutzte, erhielt er auf folgende Weise.

Die von ihren Schalen befreiten Samen wurden mit 10%iger Kochsalzlösung zu einer Emulsion gerieben, die filtrirt wurde; das Filtrat wurde mit Magnesiumsulfat in Substanz gefällt; die Fällung wurde durch Dialyse etc. von dem grössten Theil der Salze befreit und alsdann in sodahaltigem Wasser gelöst, wobei man eine alkalisch reagirende Lösung erhielt. Diese Lösung wurde bei den Versuchen angewandt. Mitunter wurde die dialysirte Fällung in Kochsalzlösung gelöst und diese Lösung da anstatt der alkalisch reagirenden benutzt. Die Ricinmenge in diesen Lösungen wurde durch Eintrocknen und Veraschung, wobei alles Organische für Ricin angesehen wurde, bestimmt.

Die interessanteste Entdeckung, die während STILLMARK's Versuchen gemacht wurde, war die Einwirkung des

Ricins auf das Blut. Er fand nämlich, dass, wenn man eine kleine Menge Ricinlösung zu defibrinirtem Blut setzt, welches mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt ist, die rothen Blutkörperchen zu kleinen, mit unbewafftenem Auge sichtbare Klümpchen zusammenklebten, die alsdann allmählich nach dem Boden des Reagenzgläschens sanken und daselbst eine mehr oder weniger zusammenhängende Masse bildeten, die dem Aussehen nach einem Blutcoagulum sehr ähnlich war. Wenn eine derartige Probe, nach Umschütteln, durch gewöhnliches Filtrirpapier filtrirt wurde, erhielt man ein klares Filtrat; die zusammengeklebten Blutkörperchen gingen nicht durch das Filtrum, während der grösste Theil der Blutkörperchen in einer entsprechenden Kontrollprobe ohne Ricin durch ein derartiges Filtrum passirte.

Das Ricin wirkte auf diese Weise auf *alle* die Blutarten, auf welche der Verfasser das Gift prüfte (Blut von Kaninchen, Rindvieh, Pferden, Ziegen, Schafen, Hunden, Katzen, Tauben, Hühnern und Menschen). Verschiedene Blutarten schienen doch ungleich empfindlich für die Einwirkning des Giftes zu sein; so z. B. wirkte es bedeutend stärker auf Kaninchen-, als auf Katzenblut. Auf eine Mischung von defibrinirtem Katzenblut und physiol. Kochsalzlösung, die auf 100 Theile der Mischung 1 Theil Blut enthielt, wirkte das Ricin noch deutlich, wenn auch schwach, wenn auf 20,000 Theile von der Blutkochsalzmischung nur ein Theil Ricin angewendet wurde. Bei Proben mit Kaninchenblut war ein Theil Ricin auf 60,000 Theile Blutkochsalzmischung hinreichend, um eine wenigstens ebenso starke Wirkung zu erzeugen. Das Gift übte dieselbe Wirkung auf rothe Blutkörper, die, nach Entfernung von Serum, in physiol. Kochsalzlösung suspendirt waren, aus. Auch auf isolirte Stromata (aus Pferdeblutkörperchen) schien das Ricin eine ähnliche Wirkung auszuüben, dagegen wirkte es nicht auf Hämoglobin (vom Pferd).

Auch wenn das Gift zu nicht defibrinirtem Blut (von Katzen, Pferden und Hühnern) zugesetzt wurde, klebte es die

rothen Blutkörperchen zusammen (wenigstens merkt dies der Verfasser bezüglich Hühnerblutes an), zugleich aber wirkte es dem Eintritt der Fibringerinnung entgegen und verspätete dieselbe. Auf den Blutdruck war es ohne Wirkung.

Bei Durchströmungsversuchen an isolirten Organen, z. B. Nieren, fand der Verfasser, dass das Ricin die Strombreite ausserordentlich verkleinere und zwar auf ganz mechanischem Wege (durch in den Organen entstandene enorme Gerinnsel).

Auf WILLIAM's Froschherz übte das Ricin, nach dem Verfasser, keine Wirkung aus. Er fand ebenfalls, dass »das Ricin keine Wirkung auf den isolirten Nerven hat, während bluthaltige Muskeln von ihm lähmend beeinflusst zu werden scheinen, aber auch nur in minimaler Weise, die in der Gerinnung des Inhalts der Gefässe und der Gewebsflüssigkeiten ihre natürliche Erklärung finden dürfte».

Bei seinen Versuchen an Thieren applizirte der Verfasser das Ricin theils subcutan, theils intravenös, theils auch stomachal. Es erwies sich bei subcutaner und intravenöser Applikation als äusserst giftig; so z. B. wurde ein Hund mittelst 0,03 Mg. Ricin auf 1 Kilo Körpergewicht bei intravenöser Applikation getödtet[1]. Bei Applikation per os waren etwa 100 Mal grössere Dosen für Erreichung derselben Wirkung nothwendig[2].

Die Vergiftungssymptome waren hauptsächlich folgende: Die Körperkräfte nahmen rasch ab, die Thiere weigerten Nahrung anzunehmen, sie reagirten nicht oder wenigstens nur schwach auf mechanische Reizung und verblieben, bis der Tod eintrat, in somnolentem Zustand. Der Tod trat am öftesten unter Collaps, bisweilen unter Convulsionen ein. Eine lokale Wirkung des Giftes bei subcutaner Applikation trat nicht ein.

Hierbei ist wohl doch zu bemerken, dass die Versuchsthiere des Verfassers bei subcutaner Applikation des Giftes

[1] L. c. S. 138 (Versuch 76). Hier ist in der Arbeit STILLMARK's ein Druckfehler, indem es anstatt 0,03 Mg. 0,003 Mg. steht.

[2] Vergleiche l. c. S. 133.

in verhältnissmässig kurzer Zeit, 10—30, höchstens 36 Stunden nach der Vergiftung, starben, sodass die lokalen Symptome, die bei Ricin und naheverwandten Giften erst später eintreten, hier noch nicht eingetreten oder deutlich geworden waren.

Ob das Gift auf die Körpertemperatur irgend eine Wirkung hat, scheint der Verf. nicht untersucht zu haben.

Pathologisch-anatomische Veränderungen traten hauptsächlich im Darmkanal hervor. Der Dünndarm, und, wenn auch nicht in so hohem Grade, der Magen, Blinddarm und Dickdarm zeigten eine intensive Veränderung. Die Darmschleimhaut war blutroth verfärbt (hämorrhagische Entzündung), ausserdem fanden sich in und unter der Schleimhaut grössere oder kleinere Echymosen und Geschwüre. Diese Darmerscheinungen traten nicht nur bei Applikation per os, sondern auch bei subcutaner und intravenöser Einführung des Giftes ein. Ausserdem fanden sich nicht selten Hyperämie und Echymosen auch in anderen Organen, wenn auch nicht so ausgeprägt und so allgemein wie in dem Darmkanal. Er fand hier und da Blutüberfüllung und Blutungen in der Schleimhaut der Harnblase, ebenso im Omentum majus und im Mesenterium, auch ein oder das andere Mal in der Milz, Blutüberfüllung in den Lungen (nebst Oedem), in den Nieren, in den Mesenterialdrüsen und im Gehirn, seltener bemerkt er Blutungen im Pankreas, im Pleura und Pericardium. Das Blut war bisweilen zur Hälfte koagulirt, theerartig. — Mikroskopische Untersuchungen der verschiedenen Organe machte der Verfasser nicht. Er berichtet doch, dass KOBERT bei mikroskopischer Untersuchung der Darmschleimhaut die Gefässschlingen in der Villi mit in Verklebung begriffenen Blutkörperchen vollgepfropft gefunden habe, und dies ebenfalls bei vergifteten Thieren, die geschlachtet wurden, ehe sie am Gift gestorben waren (l. c. S. 141).

Zwei Jahre nachdem STILLMARK die oben citirte Abhandlung veröffentlicht hatte, zeigte EHRLICH[1], dass man

[1] EHRLICH, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. Deutsche med. Wochenschrift 1891, No. 32.

Thiere gegen Ricinusgift immunisiren könne. Er experimentirte hauptsächlich an weissen Ratten und wandte dabei eine Ricinlösung an, ungefähr auf dieselbe Weise erhalten, wie die, welche von STILLMARK am häufigsten benutzt wurde (siehe S. 11). Es gelang ihm in einigen Fällen, die Thiere so stark zu immunisiren, dass sie 800 Mal die sonst tödtenden Dosen vertrugen. Es gelang ihm sogar, eine lokale Immunität, am Auge, zu erhalten. Eine sichere Immunität trat erst am 6:ten Tage ein[1], dann nahm sie allmählich zu, so dass sie am 21:sten Tage bis auf 400 heraufgehen konnte. Die grösste Immunität wurde durch Anwendung von im Anfang kleinen, dann allmählich sich steigernden Dosen erzielt; aber einen gewissen Grad von Immunität erhielt man auch, wenn man bei den Versuchen stets gleichgrosse Dosen anwandte. Die einmal immunisirten Thiere waren fortwährend immun, wenigstens noch nach $6^1/_2$ Monaten. Der Verfasser wies im Blut der immunisirten Thiere einen antidotischen Körper nach, ein »Antiricin», welches die giftigen Wirkungen des Ricins völlig aufhob (aber dagegen nicht als Gegengift des nahe verwandten Abrins wirkte, vergleiche oben). Einspritzungen von Blut von »ricinfesten» Thieren machten die Thiere ebenfalls immun, wenigstens bis zu einem gewissen Grade (40 Immunitätsgraden).

Der Verfasser machte übrigens die Erfahrung, dass der Giftigkeitsgrad des Ricins bei verschiedenen Thierarten sehr verschieden ist. Am empfindlichsten zeigten sich Meerschweinchen. Er berechnete, dass man mit 1 G. des im Handel vorkommenden Ricins $1^1/_2$ Millionen Meerschweinchen tödten könne. Im Gegensatz zu STILLMARK's Erfahrungen fand der Verfasser, dass Ricin bei subcutaner Applikation immer lokal wirkt, Entzündung erregt und bei

[1] Im Zusammenhang hiermit erinnert der Verf. an das gewöhnliche Verhalten bei Lungenentzündung, wo der kritische Fieberfall am 6:ten Tage eintritt, und spricht den Gedanken aus, dass dies möglicherweise gerade darauf beruhen könne, dass der Kranke da gegen das Gift immun geworden sei.

stärkere Konzentrirung auch Nekrosen hervorruft. *Bisweilen* verursachte das Gift einen choleraähnlichen Zustand mit dem Darme von einer dünnfliessenden, reisbreiähnlichen Flüssigkeit gefüllt; die Schleimhaut war da blass und serös durchtränkt.

---

## Ueber Crotonsamen.

### Ihre chemischen Bestandtheile etc. Historisches.

*Croton Tiglium* L. ist ein kleiner Baum, der zu der Familie der Euphorbiaceen gehört. Die Pflanze ist an der Malabarküste und in Malakka, möglicherweise auch in anderen Gegenden Ostindiens einheimisch und auf mehreren südasiatischen Inseln, z. B. auf den Philippinen, Sunda-Inseln und Ceylon, angebaut.

Die Samen der Pflanze sind ungefähr 12 Mm. lang und 8 Mm. breit, sie sind oval oder elliptisch. Man kann an denselben eine mehr konvexe dorsale und eine etwas plattgedrückte ventrale Seite unterscheiden. Auf der ventralen Seite geht vom Hilum an dem einen Ende des Samens eine feine, aber deutlich hervortretende, gerade Linie (Raphe) bis zum anderen Ende, wo sie in einem dunkleren Punkt, der die Chalaza angiebt, endet. Die Samenschale ist auf der Aussenseite hell zimmtbraun, auf der Innenseite fast schwarz, und innerhalb derselben ist ein sehr dünnes, durchsichtiges Häutchen, das den etwas gelblichen Samenkern am nächsten umgiebt. Dieser letztere, der aus Endosperm und Embryo besteht, ist leicht spaltbar in zwei Theile, die grösserentheils aus ölreichem Endosperm bestehen, und zwischen denen sich die zwei ziemlich grossen, blätterigen Cotyledonen nebst der Radicula des Embryos befinden.

Der Geschmack der Samen ist anfänglich ölig, wird aber bald scharf und brennend und sehr nachhaltend. Die Samenschale hat weder Geruch noch Geschmack und scheint ungiftig zu sein.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man die Zellen des Endosperms mit Fett und Zahlreichen kleineren und grösseren Alevronkörnern gefüllt.

In Indien scheint man schon seit uralten Zeiten die Crotonsamen als Heilmittel angewendet zu haben. Im sechzehnten Jahrhundert wurden dieselben von den Holländern in Europa eingeführt und zum ersten Male von CHRISTOVAL ACOSTA[1] 1578 unter dem Namen *Pinones de Maluco* beschrieben.

Auch das aus den Samen gewonnene Oel scheint ursprünglich in Indien medizinische Anwendung gefunden zu haben; von da wurde dasselbe nach Europa übergeführt. Es wurde von PETER BORELLUS[2] 1657 beschrieben. Wie bekannt, hat das Oel, welches man durch Pressen oder durch Extrahiren mit Alkohol aus den Samen in einer Menge von 50 %—60 % erhalten kann, eine sehr stark purgirende Wirkung und wirkt auch blasenziehend, wenn es auf die Haut gelegt wird. Welcher Bestandtheil des Oeles es ist, der diese Wirkungen hervorbringt, ist lange streitig gewesen. PELLETIER und CAVENTOU, die Ersten, welche chemische Untersuchungen über Crotonsamen[3] machten, waren der Ansicht, dass es eine in den Samen befindliche flüchtige Säure sei, die die wirksame Substanz ausmacht. Diese Säure, welche die Verfasser »Jatrophasäure» nannten, wurde später von BRANDES[4] »Crotonsäure» ge-

[1] Tractado de las drogas y medicinas de las Indias Orientales, Burgos 1578.

[2] Histor. et observ. medico-physic. Paris 1657. Vergleiche Arbeiten des Pharmakol. Institutes zu Dorpat, IV (1890), S. 8.

[3] Nouv. Journal de méd. T. 2 (1818), p. 172; Journal de Pharmacie T. 4 (1818).

[4] Als PELLETIER und CAVENTOU die Crotonsamen untersuchten, glaubten sie, mit Samen von *Jatropha Curcas* L. zu arbeiten. Es erwies sich indessen später, wie auch die Verf. selbst erkannten, dass es Samen von *Croton Tiglium* waren. Der Name »Jatrophasäure» wurde daher von BRANDES in »Crotonsäure» verändert.

nannt. Auch BRANDES [1] nebst ein paar anderen Forschern untersuchte die Crotonsamen. Wie die eben erwähnten Chemisten glaubte auch er, dass der wirksame Bestandtheil des Oeles (wie der der Samen) die fragliche Säure sei. Uebrigens theilte BRANDES auch eine qvantitativ-chemische Analyse der Samen mit. Nach ihm enthalten die Crotonsamen folgende Stoffe: »flüchtiges Oel, Crotonsäure, Crotonöl mit Crotonsäure und Crotonin, crotonsaures Salz (des Crotonins) und Farbstoff, Stearin, Wachs, Halbharz, inulinartiger Substanz, Gummi, Kleber, Gummoïn, färbende extraktive Materie mit etwas Schleimzucker, saurem äpfelsaurem Kalk und Kali, Eiweiss, verhärtetes Eiweiss, Stärkemehl mit phosphorsaurer Magnesia, verhärtetes Stärkemehl mit phosphors. Kalk und Magnesia, Samenhülle, Samenfaser, Wasser.»

Dass diese Analyse nicht von grossem Werthe war, zeigte sich später, als einige nachfolgende Forscher nachwiesen, dass mehrere der angegebenen Stoffe sich daselbst gar nicht fanden. So z. B. zeigte WEPPEN [2], dass das von BRANDES dargestellte Alkaloid »Crotonin» nichts anderes war als eine Magnesiaseife, und SCHLIPPE [3] zeigte, dass die Crotonsäure (= »Jatrophasäure») der früheren Verfasser kein chemisches Individuum sei. SCHLIPPE erhielt dagegen aus Crotonöl einen *anderen* Bestandtheil, welchen er Crotonsäure nannte. Dies war, sagte er, ein flüchtiger und fliessender Körper, von der Zusammensetzung $C_4 H_6 O_2$. Ausserdem fand er eine andere flüchtige, aber feste Säure, welche er für identisch mit Angelicasäure hielt.

SCHLIPPE glaubte, dass der wirksame Stoff des Oeles ein nicht flüchtiger Körper sei, welchen er »Crotonol» nannte und welchen er für einen aromatischen Alkohol erklärte. Die festen, fetten Säuren, die in Form von Glyceriden die

---

[1] Siehe Archiv des Apotheker-Vereins 1823, Bd 4, S. 173, und BUCHNER's Repertorium für Pharmacie Bd 19 (1824), S. 185.

[2] Annalen der Chemie und Pharmacie 1849, S. 254.

[3] Annalen der Chemie u. Pharm., neue Reihe, Band XXIX (1858), S. 1.

Hauptmasse des Crotonöles bilden, sind, nach SCHLIPPE, *Stearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure* und *Laurinsäure*. Später zeigten GEUTHER und FROELICH [1], theils dass in dem Crotonöl keine flüssige Säure von der Zusammensetzung $C_4H_6O_2$ existire, theils dass SCHLIPPE's feste, flüchtige Säure nicht Angelicasäure sei, sondern nur eine damit metamere Säure, welche sie »*Tiglinsäure*» nannten. SCHLIPPE's »Crotonsäure» ist hauptsächlich eine Mischung von *Essigsäure, Buttersäure* und *Valeriansäure*.

BUCHHEIM [2] publizirte einige Jahre später eine Arbeit, in welcher er erklärte, dass der wirksame Bestandtheil des Crotonöles eine vorher unbekannte fette, nicht flüchtige Säure sei, die er *Crotonolsäure* nannte, nicht mit dem, was man früher Crotonsäure nannte, zu verwechseln.

Von derselben Ansicht wie BUCHHEIM in Frage der wirksamen Bestandtheile des Crotonöles ist auch HIRSCHHEYDT, der auf KOBERT's Laboratorium in Dorpat zahlreiche Versuche über die physiologischen Wirkungen der Crotonolsäure gemacht hat.

Die Resultate von HIRSCHHEYDT's Arbeit, mit Beifügung mehrerer von KOBERT selbst gemachten Versuche, sind in den »Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat», Band IV (1890), veröffentlicht.

Da es meine Aufgabe nicht gewesen ist, BUCHHEIM's Crotonolsäure zu studiren, brauche ich nicht näher auf HIRSCHHEYDT's Arbeit einzugehen, sondern ich begnüge mich auf dieselbe hinzuweisen. Die Crotonolsäure, welche HIRSCHHEYDT bei seinen Versuchen benutzte, wurde nach einer von KOBERT angegebenen Methode, die l. c. p. 30 und 31 erwähnt ist, hergestellt.

In neuester Zeit haben indessen zwei englische For-

---

[1] Zeitschrift für Chemie, neue Folge, VI. Band (1870), S. 26 und 549.

[2] BUCHHEIM, Ueber die scharfen Stoffe. WAGNER's Archiv der Heilkunde, Bd 14 (1873), S. 4.

scher, DUNSTAN und BOOLE [1], die von HIRSCHHEYDT und KOBERT angewandte Crotonolsäure BUCHHEIM's untersucht und sind zu dem Resultate gekommen, dass die Crotonolsäure eine Mischung einiger fetten Säuren sei, die unwirksam sind, und eines harzartigen Körpers, der weder basische, noch saure Eigenschaften hat. Dieser Körper, dessen Zusammensetzung auf $C_{13}H_8O_4$ angegeben wird, hat eine äusserst stark blasenziehende Kraft und macht nach diesen Verfassern das wirksame Prinzip im Crotonöl aus. Sie nennen ihn »*Crotonharz*».

Da es nicht zur Aufgabe meiner Arbeit gehört, habe ich keine eingehenden sei es chemischen oder physiologischen Studien über die wirksame Substanz des Crotonöls gemacht und habe mir desshalb auch keine bestimmte Erfahrung über die chemische Natur dieser Substanz erworben. Sei es nun, dass die betreffende Substanz eine fette Säure oder ein Harz ist, so sind doch aller Wahrscheinlichkeit nach die physiologischen Wirkungen, die HIRSCHHEYDT in seiner Arbeit angegeben als derselben zukommend, richtig. Sind DUNSTAN und BOOLE's Angaben die richtigen, so können die in BUCHHEIM's Crotonolsäure vorkommenden fetten Säuren keine Einwirkung auf die Resultate, die HIRSCHHEYDT und KOBERT bei ihren Experimenten mit derselben erzielten, gehabt haben.

In dem Crotonöl und wohl auch in der Droge, den Crotonsamen, aus welchen es erhalten wird, scheinen, wie es aus vorhergehender Darstellung hervorgeht, folgende Stoffe sicher nachgewiesen zu sein.

1. Glyceride von Stearin-, Palmitin-, Myristin- und Laurinsäure, die Hauptmasse des Oeles bildend.
2. Flüchtige Säuren, hauptsächlich Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure und Tiglinsäure.
3. Eine eigenthümliche fette, nicht flüchtige Säure, Crotonolsäure, *oder* auch ein Harz, Crotonharz.

[1] Proceedings of the Royal Society, Vol. 58 (1895), p. 238, Pharmaceut. Journal 1895, Vol. LV, p. 5.

Von diesen Stoffen ist es die »Crotonolsäure» oder das darin befindliche »Crotonharz», welches die charakteristischen Wirkungen bedingt.

Dass, wie BRANDES' Analyse angiebt, in den Crotonsamen auch Eiweissstoffe etc. vorkommen sollen, ist ja natürlich; *welche* Eiweissstoffe sich aber da finden, darüber giebt uns seine Analyse keine Auskunft.

---

# EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

## Chemischer Theil.

### Ueber giftige Eiweisskörper in den Crotonsamen.

Wie es aus dem Vorhergehenden hervorgeht, habe ich nicht zu entscheiden versucht, ob, wie BUCHHEIM und HIRSCHHEYDT sagen, der wirksame, giftige Bestandtheil im Crotonöl eine fette Säure, oder ob er, in Uebereinstimmung mit DUNSTAN und BOOLE's Aussage, ein Harz ist.

Aber sei er nun das Eine oder das Andere, so ist er doch nach den Angaben aller dieser Verfasser leicht löslich in Alkohol und Aether. Wie HIRSCHHEYDT[1] und mehrere vorherige Forscher gefunden haben, ist das in den Crotonsamen befindliche Oel theilweise in kaltem Alkohol und, wie Fett im allgemeinen, vollständig in Aether löslich. Behandelt man nun die von ihren Schalen befreiten, gut zerriebenen Crotonsamen mit hinreichenden Mengen Alkohol und Aether, so kann man dadurch das Oel nebst den flüchtigen, fetten Säuren und dem oben be-

[1] L. c. S. 25.

sprochenen wirksamen Bestandtheile vollständig extrahiren. Behandelt man dann den Rückstand mit z. B. destillirtem Wasser, so bekommt man einen eiweisshaltigen Extrakt, der bei Versuchen an Thieren sich als giftig erweist. Die Crotonsamen müssen also ausser der Crotonolsäure oder dem Crotonharz auch irgend eine andere (oder einige andere) giftige Substanz enthalten, die im Alkohol oder Aether unlöslich, aber in dest. Wasser löslich ist, worin das Crotonöl und dessen wirksamer Bestandtheil unlöslich oder wenigstens fast unlöslich sind [1]. Schon STILLMARK [2] fand bei seinen Studien über Ricin, dass man mit Wasser oder Kochsalzlösung auch aus Crotonsamen eine giftige Substanz extrahiren könne, welche dann mit kohlensaurem Natron oder mit Essigsäure und Ferrocyankalium oder auch mit Magnesiumsulfat ausgefällt werden konnte. Er prüfte diesen Stoff sowohl auf defibrinirtem Blut, wie auf lebenden Thieren (Hund, Katze, Kaninchen) und kam zu dem Resultate, dass sich in Crotonsamen und zwar selbst in entölten ein Körper befindet, der sich in chemischer und physiologischer Hinsicht vollkommen gleich oder wenigstens sehr ähnlich dem Ricin verhält. »Nur scheint die Ausbeute geringer zu sein» (l. c. S. 148—149). Er fand also, dass dieser Körper auch auf defibrinirtes Blut dieselbe charakteristische Wirkung ausübte wie das Ricin. Er sagt doch nicht, an welcher Blutsorte er den Versuch gemacht hat, und scheint ihn nicht auf mehrere geprüft zu haben. Hierdurch lässt sich erklären, dass er, wie es scheint, geneigt war, ihn für identisch mit Ricin anzusehen, was, wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht, nicht der Fall ist.

Bei der Mehrzahl der Versuche, die ich auf Blut, auf lebenden Thieren u. s. w. gemacht, habe ich Extrakte von Crotonsamen benutzt. Ehe ich die Frage zu beantworten suche, welcher oder welche giftigen Stoffe

[1] Nach DUNSTAN und BOOLE l. c. ist deren »Crotonharz» fast unlöslich in Wasser; BUCHHEIM sagt, dass seine »Crotonolsäure» in dieser Flüssigkeit unlöslich sei.

[2] L. c. S. 146—149.

sich in den von mir benutzten Extrakten (und sonach auch in den Samen) befinden, will ich beschreiben, auf welche Weise ich diese Extrakte bereitet habe.

## Darstellung der bei meinen Versuchen benutzten Extrakte aus Crotonsamen.

Die Crotonsamen werden von ihren Schalen befreit, zerstossen und äusserst fein zerrieben und schliesslich mit ungefähr 10 Mal grösserer Gewichtsmenge 96 %-gen Alkohols verrieben, so dass man eine dünnflüssige Mischung erhält. Nachdem man die Probe eine Weile, etwa 15 Minuten, hat stehen lassen, filtrirt man den nun durch das gelöste Crotonöl gelbgefärbten Alkohol ab; den ungelösten Rückstand behandelt man dann ein paar Mal auf dieselbe Weise mit Aether. Den Aether, welcher durch das Crotonöl intensiv gelbgefärbt worden ist, filtrirt man ab, der Rückstand wird wiederum mehrmals mit Aether gewaschen, bis der letztere nicht länger eine gelbliche Farbe hat. Hier anstatt des Aethers den billigeren Petroleumäther anzuwenden, dürfte nicht am Platze sein. Petroleumäther scheint wohl das Fett ebenso gut wie Aether zu extrahiren, dagegen nicht ebenso gut den im Oele befindlichen wirksamen Bestandtheil. Benutzt man anstatt des 96 %-igen Alkohols absoluten Alkohol, welcher mehr vom Fette als der schwächere auflöst, braucht man nachher nicht so viel Aether anzuwenden. Nach der Behandlung mit Alkohol und Aether trocknet man den Rückstand bei Zimmertemperatur oder bei gelinder Wärme und man erhält dann, wenn man vollständig extrahirt hat, eine fast weisse, mehlige Masse, die fast geschmacklos ist. Durch diese Extraktion hat man alles Crotonöl, flüchtige Säuren und Crotonolsäure (Crotonharz, DUNSTAN) nebst vermuthlich einigen anderen Substanzen, wie Alkaloiden oder

Glykosiden, wenn solche etwa vorhanden gewesen sind, entfernt.

Der mehlige Rückstand enthält unter Anderem auch Cellulose, Salze und Eiweissstoffe. Es sind die Eiweissstoffe, welche uns jetzt am meisten interessiren. Diese können aus dem besprochenen Rückstand mehr oder weniger vollständig mit Wasser und einigen anderen Flüssigkeiten extrahirt werden.

## Extraktion mit Wasser.

Die mehlige Masse wird mit ungefähr 8 Mal ihres Gewichtes destillirten Wassers zu einer ziemlich dünnfliessenden Mischung verrieben, die man eine Weile stehen lässt und dann filtrirt. Man erhält dann ein vollkommen klares, weingelbes Filtrat, welches sehr schwach sauer reagirt und, wenn man das Fett und die scharfe Substanz etc. vollständig extrahirt hat, keinen deutlichen Geschmack hat. Ist die Extraktion mit Alkohol und Aether eine unvollständige gewesen, so hat das erwähnte Filtrat einen scharfen, brennenden Geschmack, verursacht ein brennendes Gefühl im Schlund. Neutralisirt man das Filtrat durch Zusatz einer Spur Alkali, so entsteht eine Trübung, die abfiltrirt werden kann[1]. Dieses Filtrat, welches ich in dem Folgenden mit »Wassercrotonextrakt» bezeichnen werde, enthält die wirksamen Bestandtheile, die uns jetzt interessiren. Diese wirksamen Bestandtheile sind, wie sich aus dem Folgenden zeigt, Eiweisskörper. Ich habe bei einigen der im Folgenden mitgetheilten Versuche solche Wasserextrakte benutzt. Auf 1 Cc. enthält ein derartiger Extrakt am öftesten ungefähr 0,012 G. Eiweiss. Bei Extraktion des Rückstandes mit Wasser löste sich nur ein geringer Theil desselben, der grösste Theil blieb ungelöst. Der ungelöste Theil wird nun mehrmals mit destillirtem Wasser gewaschen.

[1] Setzt man noch mehr Alkali, bis zu alkalischer Reaktion, zu, so entsteht ein weisser Niederschlag.

Das Waschwasser, welches vollkommen klar ist, enthält anfänglich eine deutliche Menge Eiweiss und zeigt bei Versuchen an Blut die für den Crotonextrakt so charakteristische Wirkung, wenngleich bedeutend schwächer, und zeigt sich ebenfalls bei einem Versuch an Kaninchen als etwas giftig, obgleich schwächer als der zuerst erhaltene Extrakt. (Nach subcutaner Injektion von 10 Cc. wird das Kaninchen etwas krank, hat keinen Appetit und ist nicht so munter wie vorher, wird aber doch nach einigen Tagen wieder ganz munter. Nekrose tritt an den Injektionsstellen auf). Setzt man nun das Auswaschen des Rückstandes mit Wasser fort und prüft das Waschwasser auf Blut, so findet man, *dass in demselben Masse, wie sich sein Eiweissgehalt verringert, auch seine Wirkung auf das Blut abnimmt* und *sobald das Wasser eiweissfrei*[1] *ist, ist es auch mit seiner Wirkung aus.* Dieses schon spricht bestimmt dafür, dass die im Extrakte befindliche giftige Substanz ein Eiweisskörper ist.

### Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung.

Aus dem nach der Extraktion mit Alkohol und Aether erhaltenen Rückstand kann man die wirksamen Substanzen auch mittelst physiologischer Kochsalzlösung extrahiren. Ich benutze dabei fast immer eine 0,7 %-ige Lösung von vollkommen reinem NaCl in destillirtem Wasser. Bei Bereitung dieses Extraktes, den ich in dem Folgenden mit »Kochsalzcrotonextrakt» bezeichne, verfahre ich auf dieselbe Weise wie bei Extraktion mit Wasser. Der Extrakt, welcher man mit physiologischer Kochsalzlösung er-

[1] Bei Prüfung auf sehr geringe Mengen Eiweiss darf man ja sich nicht mit z. B. der Biuretprobe begnügen, sondern auch z. B. die empfindlichere Xantoproteinsäurereaktion machen. Es könnte ja sonst eintreffen, dass man glaubte, ein eiweissfreies Filtrat zu haben, obschon es eine geringe Menge Eiweiss enthält.

hält, ist reicher an Eiweiss als ein auf dieselbe Weise bereiteter Wasserextrakt und ebenfalls etwas wirksamer; der Unterschied in der Wirkung ist doch keineswegs so gross, wie der Unterschied in der Eiweissmenge, was wohl darauf beruhen mag, dass bei Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung auch ein unwirksamer oder wenig wirksamer Eiweisskörper in die Lösung gegangen ist.

Der Extrakt, den man mit physiologischer Kochsalzlösung erhält, hat ganz dasselbe Aussehen und dieselbe Reaktion wie ein entsprechender Wasserextrakt. Er reagirt also sehr schwach sauer. Bei Neutralisirung mit einer geringen Quantität Alkali entsteht eine Trübung, welche abfiltrirt werden kann. Es ist ein auf diese Weise soeben bereiteter Kochsalzextrakt, den ich bei den meisten von den im Folgenden besprochenen Versuchen an Blut und Thieren etc. angewendet habe. Abgesehen davon, dass bei Versuchen an Blut und bei intravenösen Injektionen eine Lösung des oder der wirksamen Stoffe in physiologischer Kochsalzlösung natürlicherweise einer Wasserlösung vorzuziehen ist, besitzt ein derartiger Extrakt daneben den Vortheil, dass er etwas wirksamer als der Wasserextrakt ist. Sei es, dass man einen Wasser- oder Kochsalzextrakt anwendet, so findet man in den meisten Fällen keinen merkbaren Unterschied in der Wirkung, wenn man erst neutralisirt oder nicht. In den meisten Fällen habe ich doch, überall wo es nicht anders angegeben ist, einen neutralisirten Extrakt benutzt.

Wäscht man den Rückstand eines mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltenen Extraktes wiederholt mit derselben Lösung und prüft die Waschflüssigkeit auf die ungefähre Eiweissmenge und die Wirksamkeit, so erhält man dieselbe Uebereinstimmung zwischen diesen wie bei Auswaschung mit Wasser (siehe das Vorhergehende).

### Extraktion mit 10 %-iger Kochsalzlösung.

Man kann auch eine wirksame Lösung erhalten, wenn man die entölten Samen mit einer 10 %-igen Kochsalzlösung extrahirt. Ein derartiger Extrakt enthält ungefähr dieselbe Eiweissmenge, wie ein mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltener, und auch der Wirkungsgrad ist ungefähr derselbe wie bei einer Lösung, die man durch physiol. Kochsalzlösung bekommen hat, nur unbedeutend schwächer.

### Extraktion mit Glycerin.

Behandelt man den mit Alkohol und Aether extrahirten Rückstand mit wasserfreiem Glycerin, so erhält man auch da eine Lösung, die Eiweissreaktionen giebt, und auf Blut etc. dieselbe Wirkungsart wie ein Wasser- oder Kochsalzextrakt hat. Die Wirkung ist doch bedeutend schwächer, wie auch die Eiweissmenge geringer ist. Aus dem Glycerinextrakte kann man die wirksamen Substanzen mit Alkohol ausfällen, den Niederschlag wiederum in Wasser, Glycerin oder Kochsalzlösung auflösen, und eine solche Lösung hat dieselbe Wirkung, wie der ursprüngliche Glycerinextrakt. Ein Glycerinextrakt hat vor einem Wasser- oder Kochsalzextrakt den Vorzug, dass er sich besser erhält, hat aber, wie gesagt, viel schwächere Wirkung.

Wenn ein mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung erhaltener Extrakt ein oder zwei Tage steht, so bildet sich in demselben eine weisse Trübung. Diese kann nicht vollständig abfiltrirt werden. Steht der Extrakt noch länger, so fängt er zu faulen an, zeigt aber noch eine deutliche, wenn auch schwächere Wirkung. Der Extrakt muss daher bei Anwendung neubereitet oder wenigstens nicht mehrere Tage alt sein.

Benutzt man zur Extraktion heisse Flüssigkeiten, so erhält man keinen wirksamen Extrakt (vergleiche das Folgende).

## Extraktion aus fetthaltigen Samen.

Man kann auch ohne vorhergegangene Extraktion des fetten Oeles sich einen eiweisshaltigen Extrakt aus Crotonsamen mit Wasser oder Kochsalzlösung bereiten, und ich habe bei einigen Versuchen einen solchen mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Extrakt angewandt.

Um einen solchen Extrakt zu erhalten, verreibt man die enthülsten Samen äusserst sorgfältig mit 5 Mal ihr Gewicht physiologischer Kochsalzlösung, wonach die hierbei erhaltene Emulsion filtrirt wird. Hierdurch erhält man ein Filtrat, welches seinem Aussehen und seiner Reaktion nach vollkommen einem Extrakt gleich ist, den man aus entölten Samen erhält. Dasselbe ist also vollkommen klar, und, dem Aussehen nach zu urtheilen, ist auch keine Spur des sowohl im Wasser wie auch in der Kochsalzlösung unlöslichen Oeles durch das Filtrum gegangen. Es hat indessen einen etwas brennenden Geschmack, wesshalb wohl eine Spur der scharfen Crotonolsäure (Crotonharz, DUNSTAN) in die Lösung eingegangen sein dürfte. Nach DUNSTAN ist das Crotonharz auch nicht vollständig unlöslich im Wasser.

Indessen hat die Crotonolsäure keine deutliche Einwirkung auf das Blut [1], und ein auf soeben erwähnte Weise bereiteter Extrakt wirkt meiner Erfahrung nach auf Blut ganz ebenso, wie ein Extrakt aus entölten Samen. Auch bei Versuchen an Thieren schienen mir die im Extrakte anwesenden kleinen Spuren der scharfen Substanz keinen Einfluss auf die Wirkung des Extraktes zu haben, ausgenommen dass die fragliche Substanz vielleicht Nekrose erzeugte. Nur in einem einzigen Falle, wo ein solcher Extrakt bei einem Schweinchen intravenös applicirt wurde,

[1] Vergleiche Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, IV (1890), S. 79, und SIEGEL, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen (Inaug.-Diss. Dorpat 1893), S. 50.

wirkte die scharfe Substanz offenbar auf die Darmschleimhaut ein (siehe das Folgende). Am zuverlässigsten dürfte es sein, bei Versuchen *an Thieren* keinen auf dergleichen Weise bereiteten Extrakt zu benutzen. In den Fällen, wo ich bei Versuchen an Thieren einen derartigen Extrakt angewandt habe, werde ich es in dem Folgenden besonders angeben. Die Menge der scharfen Substanz in einem Wasserextrakte ist offenbar, trotz des deutlichen, scharfen Geschmackes, sehr gering.

Um zu sehen, wie viel organische Substanz und wie viel Salze sich in einem auf diese Weise erhaltenen Extrakte finden können, wird folgende Bestimmung gemacht.

1 Cc. eines Extraktes, welcher mittelst 0,75 %-iger Kochsalzlösung bereitet ist, wird in einen Porzellantiegel übergeführt und in demselben bis zur Trockenheit über einem Wasserbad abgedünstet, sodann bei 90° C. zum konstanten Gewicht getrocknet und dann auf gewöhnliche Weise bei mittelstarker Rothglühe zu vollständiger Veraschung verbrannt.

Der Tiegel . . . . . wiegt 7,169 G.
» » + Trockensubstanz » 7,2048 G.
» » + Asche . . . . . » 7,1800 G.

1 Cc. des Extraktes enthält also 0,0248 G. organische Substanz und 0,011 G. Salze (wovon 0,0075 G. in der für die Extraktion angewandten Flüssigkeit).

Um eine ungefähre Vorstellung zu bekommen, wie grosser Theil dieser organischen Substanz aus Eiweiss besteht, und um ausserdem zu sehen, ob möglicherweise die charakteristische Wirkung auf Blut etc. durch Dialysirung verringert wird oder verschwindet, wird ein Theil des Extraktes, 25 Cc., während 28 Stunden dialysirt, wobei man das Dialyswasser mehrmals wechselt. Nach der erwähnten Zeit hat sich die Menge des Extraktes durch das eingedrungene Wasser bis auf 55 Cc. vermehrt und eine deutliche, weisse Trübung ist in demselben entstanden. Es zeigte sich nun, dass 1 Cc. des verdünnten, dialysirten Extraktes nur 0,005 G. organische Substanz und 0,001 G.

Salze enthielt, sonach ungefähr $^1/_4$ so viel organischer Substanz und $^1/_{11}$ soviel Salze, wie 1 Cc. des Extraktes vor der Dialysirung. Also dürfte *ungefähr* die Hälfte der organischen Substanz in dem nicht dialysirtem Extrakte aus Eiweiss bestehen[1].

Was die Wirkung auf Blut betrifft, so zeigt es sich, dass 1 Cc. der dialysirten Lösung[2] auf Schweineblut (siehe das Folgende) fast ebenso stark wie $^1/_2$ Cc. des nicht dialysirten Extraktes wirkt. *Die wirksame Substanz im Extrakte hat also nicht dialysirt.*

## Die wirksamen Bestandtheile in den angewandten Extrakten.

1. Ein auf früher angegebene Weise aus entölten Samen erhaltener Kochsalzcrotonextrakt wird mit einer kleinen Menge Sodalösung neutralisirt; die dabei entstandene Trübung wird abfiltrirt, worauf man zu dem Extrakt ungefähr 5 Mal dessen Volumen 96 % igen Alkohol setzt. Hierbei entsteht sofort eine reichliche, weisse, flokkige Fällung, die während ungefähr 10 Stunden unter Einwirkung des Alkohols stehen bleibt und dann abfiltrirt wird[3].

[1] Selbstverständlich kann eine derartige Bestimmung der Eiweissmenge nur einen *ungefähren* Werth ergeben. Möglicherweise giebt es in dem Crotonextrakte ausser Eiweisskörpern auch irgend eine andere colloide Substanz, z. B. Gummi, das ja ebenso wie die Eiweisskörper nicht dialysirt.

[2] Nach Zusatz von so viel Na Cl, dass dieselbe wieder ungefähr 0,75 % davon enthält.

[3] Der Alkohol wird bei 40° C. abgedünstet und lässt dabei einen geringen, bräunlichen, zähen Rückstand übrig, der theilweise in Wasser und in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden kann, aber eiweissfrei ist, nicht auf Blut wirkt und nicht giftig ist. Hatte man bei Extraktion aus den Samen mit Alkohol und Aether nicht hinreichend extrahirt, so erhält man nach Abdunstung des Alkohols einen etwas grösseren, eiweissfreien Rückstand, der deutlich im Schlunde brennt und nur zu geringerem Theil sich in Wasser löst und nach sub-

Die Fällung[1] wird zwischen Filtrirpapier ausgepresst, auf einen Dialysator übergeführt und während 48 Stunden dialysirt, wobei man das Dialyswasser mehrmals erneuert. Nachdem man auf diese Weisse den grössten Theil der Salze entfernt hat und ein Theil der Fällung gelöst ist, wird der Inhalt des Dialysators nachträglich mit einer mässigen Menge destillirten Wassers verdünnt und dann filtrirt. Das Filtrat, welches neutral reagirt, giebt bei Prüfung positiven Ausschlag mit Eiweissreagenzien. Beim Kochen und Zusatz einer geringen Menge Essigsäure koagulirt das Eiweiss vollständig. Ein Filtrat des koagulirten Eiweisses ergiebt keine deutliche Eiweissreaktion. Der Crotonextrakt kann sonach keine Albumose oder Pepton enthalten. Das Filtrat von dem Inhalt des Dialysators muss sonach ein *Albumin* enthalten. *Es übt auf Blut und Milch dieselbe charakteristische Wirkung, wie unser ursprünglicher Crotonextrakt* (siehe das Folgende), *und wirkt auf dieselbe Weise giftig* (bei Versuchen an Kaninchen), *wenngleich schwächer.* Und wenn man das Albumin mit einem eiweissfällenden Reagenz ausfällt, den Niederschlag wiederum in Wasser löst, hat diese Lösung dieselbe Wirkung. Nach wiederholter Ausfällung mit Alkohol und Lösung in Wasser wird die Wirkung doch geschwächt.

Der Rückstand, der sich bei der Dialysirung und Verdünnung mit destillirtem Wasser nicht löste, wird mehrmals mit destillirtem Wasser gewaschen; hierbei wird das Waschwasser selbstverständlich immer ärmer an Eiweiss, und *in demselben Masse nimmt seine Kraft auf z. B. Schweineblut einzuwirken ab,* und wenn man schliesslich ein Waschwasser erhält, das nicht einmal die empfindliche MILLON'sche- und Xantoproteinsäure-Reaktionen giebt und

---

cutaner Applikation bei Kaninchen Nekrose an der Injektionsstelle erzeugt, aber doch nicht die für Crotinvergiftung eigenthümlichen Symptome hervorruft (siehe das Folgende).

[1] Ein geringer Theil der Fällung wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: wirkt wie der Extrakt, aber schwächer.

*sonach für eiweissfrei angesehen werden darf, so erhält man damit bei Prüfung auf Schweineblut auch keine Wirkung.*

Nachdem der fragliche Rückstand auf diese Weise mit destillirtem Wasser vollständig ausgewaschen worden ist, wird derselbe mit einer so grossen Menge 10%-iger Kochsalzlösung behandelt, dass das Volumen der Lösung gleich mit der vorher erhaltenen Albuminlösung wird. Hierbei löst sich der grösste Theil des besprochenen Rückstandes, und die auf diese Weise erhaltene neutrale Lösung enthält offenbar irgend eine (oder möglicherweise mehrere) *Globulin*-Substanz. Diese Lösung giebt starke Reaktionen mit Eiweissreagenzien, koagulirt beim Kochen und Zusatz einer gehörigen Menge von Essigsäure vollständig, sie wird von Essigsäure gefällt, ebenso bei Sättigung mit Magnesiumsulfat in Substanz. Bei Prüfung auf Schweineblut u. s. w. zeigt die Globulinlösung, dass *sie die charakteristischen Wirkungen des Crotonextraktes besitzt*, und zwar in ungefähr demselben Grade wie die Albuminlösung.

Ein kleinerer Theil des besprochenen Rückstandes löst sich nicht in 10%-iger Kochsalzlösung. Was sich nicht löst, wird wiederholt mit solcher Kochsalzlösung ausgewaschen, bis die Waschflüssigkeit keine Eiweissreaktion mehr ergiebt, und *hierbei zeigt auch diese Waschflüssigkeit bei Prüfung z. B. auf Schweineblut dasselbe Verhalten, wie das oben erwähnte Waschwasser.* So lange sie Eiweiss in nachweisbarer Menge enthält, übt sie auch einen merkbaren Einfluss auf das Blut aus, so bald sie aber vollständig eiweissfrei ist, hat sie keine Wirkung mehr auf dasselbe.

Das, was in 10%-iger Kochsalzlösung nicht gelöst werden konnte, wird nun mit einer sehr verdünnten, schwach alkalischen Sodalösung behandelt. Diese Lösung, die verhältnissmässig arm an Eiweiss ist, reagirt äusserst schwach alkalisch. Auch diese wirkt auf Schweineblut, wenn auch schwach. Ob das hier gelöste Eiweiss eine Globulinsubstanz ist, oder möglicherweise ein Nukleoalbumin oder Nukleoprotein, habe ich nicht näher ermittelt. Dies ist jedenfalls offenbar nur ein sehr geringer Theil der verhältniss-

mässig grossen Menge Eiweiss, die sich im Crotonextrakte fand. Nach der Behandlung mit der sehr verdünnten Sodalösung bleibt noch ein kleiner Theil ungelöst zurück. Dieser Rückstand wird mit einer sehr verdünnten Sodalösung gewaschen, und auch diese Waschflüssigkeit zeigt dem Blut gegenüber dasselbe Verhalten, wie die früher besprochenen Waschflüssigkeiten.

Der noch ungelöste, geringe Rückstand, der wahrscheinlich aus Eiweiss besteht, das unter der Einwirkung des Alkohols koagulirt hatte, löst sich auch nicht in einer etwas stärkeren Sodalösung. Mit der MILLON'schen Reaktion z. B. kann man sich leicht überzeugen, dass dieser Rückstand Eiweiss ist oder wenigstens solches enthält. Man schüttelt ihn mit einer kleinen Menge Schweineblut, wobei aber keine Wirkung eintritt.

Aus dieser Analyse geht hervor, dass der besprochene Wassercrotonextrakt wenigstens zwei Eiweisskörper, nämlich ein *Albumin* und ein *Globulin,* enthält, welche beide auf Blut und lebende Thiere (Kaninchen) dieselbe Wirkung ausüben wie der Extrakt selbst. Die Wirkung scheint doch etwas abgeschwächt zu sein, vermuthlich durch die Einwirkung des Alkohols und vielleicht auch durch die Wegdialysirung der Salze. — Albumose scheint sich hier nicht zu finden.

Zu demselben Resultate in der Frage davon, welche die gegenwärtigen Eiweisskörper sind, kommt man auch mittelst folgender dreier Versuche.

2. Ein Kochsalzcrotonextrakt wird mit Ammoniumsulfat in Substanz gesättigt. Der hierbei entstandene Niederschlag (der nach Auflösung in Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung sowohl auf Schweine- wie auf Kaninchenblut starkt wirkt) wird auf einen Dialysator übergeführt. Das Filtrat von dem erwähnten Niederschlag enthält kein Eiweiss, wirkt auch nicht auf Schweine- oder Kaninchenblut ein und ist nicht giftig. Nachdem der Niederschlag während 24 Stunden dialysirt und noch etwas destillirtes Wasser zu dem Inhalt des Dialysators zugesetzt

worden ist, wird dieser Inhalt filtrirt, wovon nur ein Theil sich gelöst hat. Das Filtrat wirkt sowohl auf Kalbs- wie auf Kaninchenblut und ist giftig. Beim Kochen und Zusatz einer geringen Qvantität Essigsäure koagulirt das gelöste Eiweiss (Albumin) vollständig. Derjenige Theil, der in Wasser sich nicht löste, löst sich grösstentheils in physiologischer Kochsalzlösung, und die dabei erhaltene Lösung wirkt sowohl auf Kalbs- wie auf Kaninchenblut. Auch diese Lösung koagulirt vollständig beim Kochen. Bei Verdünnung mit Wasser entsteht ein weisser Niederschlag (Globulin).

Die auf soeben angeführte Weise erhaltenen Albumin- und Globulinlösungen haben eine *kräftigere* Wirkung auf Blut u. s. w. als die vorher besprochenen, entsprechenden Lösungen, die aus dem Alkoholniederschlage erhalten wurden.

3. Ein neutraler Kochsalzcrotonextrakt aus entölten Samen wird mit Magnesiumsulfat in Substanz gesättigt. Hierbei entsteht ein weisser, flockiger Niederschlag, der auf einen Dialysator übergeführt wird und daselbst während 24 Stunden dialysirt, und zwar unter wiederholtem Wechsel des Dialyswassers. Nachdem die Fällung auf diese Weise von dem grössten Theil der Salze befreit worden ist, wird noch etwas mehr destillirtes Wasser zugesetzt und filtrirt. Das Filtrat enthält nur Spuren von Eiweiss und wirkt kaum auf Schweine- und Kaninchenblut. Der weit grösste Theil des Niederschlages hat sich somit nicht gelöst. Hierauf wird die Fällung mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt; hierbei löst sich der grösste Theil, und man erhält eine eiweissreiche Lösung mit starker Crotinwirkung (auf Schweineblut, Kaninchenblut und auf Kaninchen, siehe das Folgende). Was bei der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung sich nicht löste, löst sich fast vollständig in 10 $^0/_0$-iger Kochsalzlösung.

Die mit physiologischer Kochsalzlösung erhaltene Lösung kann wiederum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat gefällt werden, ebenso durch starke Verdünnung mit Wasser oder durch Zusatz von Essigsäure, und die respektiven Niederschläge, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, zeigen deutliche Crotinwirkung.

Die mit 10 %-iger Kochsalzlösung erhaltene Lösung verhält sich ganz auf dieselbe Weise. Alle beide diese Lösungen müssen wohl sonach Globulin enthalten. Das Filtrat von dem ursprünglichen, mit Magnesiumsulfat bekommenen Niederschlag enthält Eiweiss, erzeugt aber nur eine schwache Crotinwirkung. Durch Dialysirung wird es von dem grössten Theil der Salze befreit und durch Abdünstung bei 40° C. konzentrirt. Während dieser Operationen fällt fast gar nichts aus, und die konzentrirte Lösung, welche gerinnbares Eiweiss enthält, wirkt jetzt kräftiger als vorher.

4. Ein aus entölten Samen erhaltener Wassercrotonextrakt wird mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt, wobei eine weisse Fällung entsteht (die Säure wird tropfenweise so lange hinzugesetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht). Der Niederschlag wird abfiltrirt, mit essigsaurem Wasser gewaschen und dann in Wasser mit Zusatz einer Spur Sodalösung gelöst; hierbei wird die Fällung vollständig gelöst, und man erhält eine neutrale oder kaum merkbar alkalisch reagirende Lösung. (Der Niederschlag ist ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung löslich und koagulirt aus derselben beim Kochen). Aus dieser Lösung wird das Eiweiss (Globulin) wieder mit Essigsäure gefällt, der Niederschlag mit Alkohol und Aether gewaschen und wiederum in sodahaltigem Wasser gelöst. Diese Lösung wird auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: sie wirkt auf beide, die Wirkung ist aber *bedeutend* schwächer, als bei einer gleichen Menge des ursprünglichen Crotonextraktes [1]. Bei subcutaner Applikation auf Kaninchen wirkt sie wenig giftig [2].

---

[1] Die Wirkung des Globulins scheint durch die Essigsäure abgeschwächt worden zu sein (vergleiche das Folgende, S. 41), vielleicht auch durch die wiederholte Ausfällung.

[2] 10 Cc. der Lösung werden subcutan bei einem Kaninchen eingespritzt. Das Thier wird während der nächsten Tage kränklich, mit vermindertem Appetit und Mattigkeit, wird aber wieder munter. Wenn das Thier 2 Wochen später geschlachtet wird, merkt man keine anderen

Das Filtrat von der mit Essigsäure zuerst erhaltenen Fällung wird nach Neutralisirung auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: es wirkt auf alle beide. Ein Theil dieses Filtrates wird mit Alkohol gefällt, der Niederschlag mit Alkohol und Aether gewaschen und löst sich dann vollständig in Wasser; diese Wasserlösung koagulirt beim Kochen (und Zusatz einer geringen Quantität Essigsäure) vollständig; ein Theil der Lösung wird auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft; wirkt schwach auf das erstere, kaum merkbar auf das letztere.

Der grösste Theil des Filtrates von dem mit Essigsäure erhaltenen Globulinniederschlage wird mit Ammoniumsulfat in Substanz gesättigt, wobei man einen grauen Niederschlag erhält. Diese Fällung löst sich vollständig in destillirtem Wasser, und diese Wasserlösung wirkt deutlich, obgleich nicht stark, sowohl auf Schweine- wie auf Kaninchenblut und erweist sich bei Versuchen an Kaninchen als giftig[1]. — Der grösste Theil des mit Ammoniumsulfat erhaltenen Niederschlages wird während 24 Stunden dialysirt und löst sich dabei vollständig in dem in den Dialysator eindringenden Wasser. Diese Lösung wirkt recht stark auf Schweine- und Kaninchenblut und ist giftiger als die vorher erwähnte, mehr verdünnte Lösung des nicht dialysirten Ammoniumsulfatniederschlages[2]. Das Filtrat von dem mit Ammo-

---

pathologisch-anatomischen Veränderungen, als dass an den Injektionsstellen sich kleine Schwülste gebildet haben, die eine feste käseartige Masse enthalten.

[1] 10 Cc. werden unter die Haut eines mittelgrossen Kaninchens eingespritzt. Schon denselben Tag wird das Thier krank, frisst fast nichts, liegt still und ist offenbar etwas stumpf (vergleiche die später besprochenen Versuche an Thieren). Nach einigen Tagen tritt Nekrose an den Injektionsstellen ein; das Thier magert. Dieser Zustand fährt fort oder verschlimmert sich, bis das Thier nach 2 Wochen stirbt. Bei der Sektion zeigt sich der Magen sehr kontrahirt, mit grossen Falten auf der Innenseite; in der Schleimhaut einige Blutungen.

[2] 10 Cc. werden subcutan bei einem Kaninchen von derselben Grösse wie bei dem vorigen Versuche eingespritzt. Das Thier verliert seinen Appetit, bekommt am vierten Tage Dyspnoë, kann nicht länger auf den Beinen stehen und stirbt 4 Tage nach der Vergiftung. Bei der Sek-

niumsulfat erhaltenen Niederschlage giebt keine Eiweissreaktion und wirkt nicht auf Blut etc.

5. Aus einigen Cc. eines Wassercrotonextraktes fällt man das Globulin mit Essigsäure, in deren Ueberschuss es unlöslich oder wenigstens schwerlöslich ist, aus; nach Filtrirung und Neutralisirung des Filtrates wird dasselbe mit Magnesiumsulfat in Substanz gesättigt: kein Niederschlag entsteht.

Aus einer anderen Probe desselben Extraktes wird Globulin mit Magnesiumsulfat in Substanz ausgefällt, und das Filtrat von diesem Niederschlage wird mit Essigsäure versetzt; auch hier entsteht kein Niederschlag. Es sieht sonach aus, als ob sowohl Magnesiumsulfat, wie auch Essigsäure das im Crotonextrakte befindliche Globulin (oder die Globuline) gleich vollständig ausfällen.

Der mit Magnesiumsulfat erhaltene Globulinniederschlag ist indessen, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, in seiner Wirkung auf Blut u. s. w. stärker als der mit Essigsäure erzielte und auch kräftiger als derjenige, welcher unter Einwirkung von Alkohol gestanden hat. Ebenso ist das Albumin, welches mit Ammoniumsulfat direkt aus dem Crotonextrakte ausgefällt wurde, kräftiger, als das, welches zuerst mit Alkohol ausgefällt wurde.

Irgend ein Alkaloid oder Glykosid habe ich in den von mir benutzten Crotonextrakten nicht nachweisen können.

---

Nach diesen chemischen Versuchen müssen wir nun dafür halten, dass sich in den fraglichen Crotonextrakten und

---

tion findet man alle Gefässe in den Darmen stark injicirt (venöse Hyperämie), im Blinddarm hier und da Blutungen, in der Cardialhälfte des Magens sind auf ein paar fast 2-pfenniggrossen Flächen sowohl die Mukosa wie die Submukosa verschwunden, nur die Serosa ist noch da, an einigen anderen Stellen sind Blutungen in der Schleimhaut zu sehen und auch in den Lungen findet man einige grössere oder kleinere subpleurale Blutungen; die Leber ist dunkel und blutreich, Muskatleber. (Vergleiche die Versuche an Thieren mit Crotonextrakt, die im Folgenden besprochen werden.)

mithin auch in den Crotonsamen zwei Eiweisskörper, ein Globulin und ein Albumin, die giftig sind, befinden, und welche beide sich in ihren Wirkungen vollkommen auf dieselbe Weise verhalten, wie der Extrakt, aus dem sie erhalten worden sind, möglicherweise nur von etwas ungleicher Stärke. Diese Eiweisskörper müssen wir sonach wenigstens vorläufig für die wirksamen, giftigen Bestandtheile dieser Extrakte ansehen. Wie in den Abrus- und Ricinussamen finden sich also auch in den Crotonsamen giftige Eiweisskörper. Die in den Crotonsamen befindlichen kann man ja *Crotonglobulin* und *Crotonalbumin* benennen. Uebrigens dürfte es passend sein, analog mit den Benennungen *Abrin* und *Ricin,* das Wort *Crotin* als Namen einer Mischung der giftigen Crotoneiweisse anzuwenden. Ich bezeichne sonach mit dem Wort »Crotin» z. B. die Niederschläge, welche mit Alkohol oder mit Ammoniumsulfat aus Crotonextrakten erhalten werden.

Auch im Handel kann man jetzt solches Crotin erhalten. E. MERCK in Darmstadt stellt nämlich, nach einer ihm vom Professor R. KOBERT angegebenen Methode, ein solches Präparat dar. Bei MERCK kann man ebenfalls Abrin und Ricin erhalten.

Ein kräftig wirkendes und crotonolsäurefreies, obwohl unreines, Crotinpräparat bekommt man, wenn man einen Wasser- oder Kochsalzextrakt aus Crotonsamen, die mit Alkohol *und Aether vollständig* entölt worden sind, mit Ammoniumsulfat in Substanz fällt und den Niederschlag bei Zimmertemperatur trocknet.

**Das Verhalten der giftigen Crotoneiweisse bei Erhitzung.**

Mit einer neutralen Crotonalbuminlösung, welche auf dieselbe Weise wie die auf Seite 31 besprochene erhalten worden ist und welche eine deutliche Wirkung auf Schweine- und Kaninchenblut zeigt, werden folgende Versuche gemacht. Mehrere Proben, jede von ungefähr 6 Cc., werden in. Reagenzgläschen zu verschiedenen Wärmegraden erhitzt

und dann auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft. Die Erhitzung geschieht auf die Weise, dass man die Reagenzgläschen in ein Wasserbad senkt, bis sie die erwünschte Temperatur erhalten haben, wonach sie sofort durch Niedertauchen in verschlagenes Wasser abgekühlt werden. Die Temperatur wird mit einem empfindlichen Thermometer, welcher bis auf den Boden des Reagenzgläschens gesenkt wird, bestimmt. Auf diese Weise findet man, dass bei momentaner Erhitzung der Giftlösung z. B. auf 65° C. die Lösung noch ihre charakteristische Wirkung auf Blut, nur unbedeutend geschwächt, beibehält und auch keine Spur von Koagulation zeigt. Noch bei Erhitzung der Lösung auf 68° C. koagulirt sie nicht und wirkt noch, obgleich etwas schwächer; aber *bei Erhitzung auf 69°—70° C. tritt eine* (unvollständige) *Koagulation* ein; (bei nachfolgendem Zusatz eines Tropfens Essigsäure wird die Koagulation vollständiger); die Lösung wird nun sofort abgekühlt und auf Blut geprüft: *sie hat jetzt ihre charakteristische Wirkung vollständig verloren.* Mit einer Crotonglobulinlösung (in 10 % Kochsalzlösung), welche auf dieselbe Weise wie die auf Seite 32 besprochene dargestellt ist, und welche deutlich auf Schweine- und Kaninchenblut wirkt, verfährt man ganz ebenso wie mit der Albuminlösung. *Auch jene verliert ihre Wirkung bei 69°—70° C., sonach bei derselben Temperatur wie die Albuminlösung unwirksam wird,* koagulirt aber erst bei circa 85° C.

Eine Probe von Crotonsamen, welche vollständig entölt und dann völlig getrocknet worden sind, wird während 6 Stunden zu 98° C. erhitzt. Hierauf wird auf diese Probe ein gewöhnlicher Kochsalzextrakt bereitet, und *dieser ist ungefähr ebenso wirksam, wie ein ähnlicher Extrakt aus einer anderen ebenso grossen, aber nicht erhitzten Probe* von denselben entölten Samen.

Eine andere Probe dieser fettfreien Samen wird während 3 Stunden bis zu 110° C. erhitzt. *Diese Probe ist dann vollständig unwirksam.*

Diese Versuche erweisen also, *dass die in den Cro-*

*tonsamen befindlichen, giftigen Eiweisskörper sich bei Erhitzung wie Fermente verhalten,* indem sie, in Lösung erhitzt, bei einer verhältnissmässig niedrigen Temperatur, bedeutend unter 100° C., zerstört werden, dagegen, wenn sie in trockenem Zustande erhitzt werden, wohl eine Erhitzung von ungefähr 100° C. ertragen können; auch in letzterem Falle werden sie zerstört, wenn die Hitze 110° C. erreicht.

Auch der Umstand, dass *die Albuminlösung ihre giftige Wirkung bei derselben Temperatur verliert, wo sie koagulirt,* spricht natürlicherweise dafür, dass es hier wirklich das Albumin, und nicht etwa ein anderer dabei adhärirender Körper, ist, das den giftigen Stoff ausmacht. Dass die Wirkung der Globulinlösung bei derselben Temperatur wie die Albuminlösung zerstört wurde und zwar bei einer Temperatur, welche unter der Koagulationstemperatur des Globulins lag, ist ein eigenthümliches Verhalten, welches ich nicht erklären kann. Es sollte vielleicht darauf hindeuten, dass es hier nicht das Globulin selbst wäre, das das giftige Prinzip ausmache, sondern dass es Crotonalbumin sei, welches als Verunreinigung sich auch in der Globulinlösung befinde. Die Resultate meiner Versuche, das Crotin chemisch zu analysiren, sprechen ja indessen gegen eine solche Annahme, obwohl es allerdings nicht wahrscheinlich ist, dass die von mir erhaltenen Eiweisskörper, Crotonalbumin und Crotonglobulin, chemisch *rein* sind [1].

---

[1] Wie ich erfahren habe, hat ein Schüler des Prof. SCHMIEDEBERG erwiesen, dass ein Ferment, z. B. Pepsin, an einem schwerlöslichen Eiweisskörper ankleben kann, und man könnte sich die Möglichkeit denken, dass im »Crotin» das Wirksame ein *eiweissfreies* Ferment wäre, das an den Crotoneiweissen anklebte. Meiner Erfahrung nach scheint dies doch hier nicht der Fall zu sein. Ich habe z. B. versucht, ob man aus einem Crotonextrakte etwa mit $CaCl_2$ ein eiweissfreies Crotin bekommen könnte. Zu einem solchen Extrakte setzte ich $CaCl_2$, so lange noch ein Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde, nach Filtriren, mit dest. Wasser gewaschen und das Waschwasser auf Eiweiss und Wirkung geprüft: *sobald es ganz eiweissfrei war, war auch die Wirkung (auf Schweineblut) aus* (vergl. S. 25). Der Niederschlag wird dann mit ein wenig Oxalsäure-

## Das Verhalten der giftigen Eiweisskörper bei Digestion mit Magensaft und verdünnter Salzsäure.

I. 20 Cc. eines neutralen Kochsalzcrotonextraktes werden mit dem gleichen Volumen künstlich bereiteten Magensaftes, dessen Säuregehalt 0,4 % HCl ist, gemischt.

II. Als Kontrollprobe wird eine Mischung von 20 Cc. desselben Extraktes und 20 Cc. 0,4 %-iger HCl gemacht.

Beide Proben werden in ein Thermostat gestellt, wo sie einige Stunden in 38° C. Wärme stehen bleiben. Sie werden dann neutralisirt und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft: *keine der Proben übt eine Crotinwirkung aus.* 15 Cc. der mit Magensaft digerirten Probe werden bei einem Kaninchen subcutan eingespritzt: das Thier wird kaum krank.

Ein ähnlicher Versuch wird nun mit einem künstlichen Magensaft, dessen Gehalt von HCl 0,2 % ist, gemacht und als Kontrollprobe wird dann natürlich Salzsäure von 0,2 % angewandt. Es erweist sich nun, dass auch diese Proben nach zweistündiger Digestion vollkommen unwirksam sind. Fortgesetzte Versuche erzeigen, dass *sogar Salzsäure von 0,1 % im Stande ist, die Wirkung des Crotins abzuschwächen.*

Auch in alkalischen Lösungen, die nicht zu schwach alkalisch sind, wird die Wirkung des Crotins zerstört.

Wenn man mit Alkohol einen auf gewöhnliche Weise erhaltenen Crotonextrakt (Wasser- oder Kochsalzextrakt) fällt, den Niederschlag trocknet und dann denselben einige Stunden mit Magensaft digerirt, so wird er allmählich fast ganz vollständig gelöst und man erhält in der Lösung unter Anderem einen Körper, der bei Zusatz einer geringen Menge kaustischen Ammoniaks [1] als ein weisser, etwas flockiger Niederschlag gefällt wird und sich wieder in ei-

---

lösung behandelt; nach Filtrirung wird die Flüssigkeit auf Schweineblut geprüft: *keine Wirkung tritt ein.* Nach der Fällung mit $CaCl_2$ war der Extrakt fast ebenso eiweissreich und wirksam wie vorher.

[1] Aber von kaustischem Kali kann er nicht gefällt werden.

ner kleinen Quantität Essigsäure löst. Dieser Körper giebt nicht Eiweissreaktionen, auch ist er kein Glykosid; er giebt Reaktion auf Eisen, Calcium und Phosphorsäure; er wirkt nicht auf Blut und ist nicht giftig.

---

Die meisten der im Vorhergehenden besprochenen wirksamen Crotonextrakte waren aus frischen Samen, wie sie im Handel vorkommen, bereitet. Doch auch alte Samen können fast ebenso wirksam wie frische sein. So z. B. erhielt ich aus Crotonsamen, welche etwa 30 Jahre im Pharmakologischen Institute zu Dorpat aufbewahrt gewesen waren, einen völlig wirksamen Extrakt.

Mitunter scheinen doch alte Crotonsamen vollständig unwirksam zu sein.

In den Sammlungen des Pharmakologischen Instituts in Strassburg war eine Probe von etwa 20 Jahre alten, theilweise wurmfrässigen Crotonsamen vorräthig. Die Kerne dieser Samen hatten eine bräunliche Farbe und einen eigenthümlichen, etwas stechenden Geruch. Ein Theil dieser Samen wird auf die gewöhnliche Weise mit Alkohol und Aether behandelt, um alles Fett etc. zu entfernen, und nachdem der Rückstand getrocknet ist, wird auf denselben ein Kochsalzextrakt bereitet. Dieser Extrakt reagirt, wie ein gewöhnlicher Crotonextrakt, sehr schwach sauer; er hat keinen deutlichen brennenden Geschmack. Ebenso wie Crotonextrakt im Allgemeinen, enthält er sowohl Albumin wie Globulin, aber offenbar nicht in so reichlicher Menge, wie ein gewöhnlicher, aus frischen Samen bereiteter Kochsalzextrakt. Er wird sowohl auf Schweine- und Kaninchenblut, wie auf Milch [1] und Protoplasmaströme [1] (*Tradescantia*) geprüft: *er verhält sich in allen diesen Fällen negativ.* 10 Cc. dieses Extraktes werden subcutan bei einem mittel-

[1] Vergleiche das Folgende.

grossen Kaninchen eingespritzt: das Thier bekommt nach einigen Tagen an den Injektionsstellen Eiterungen und später sogar etwas Nekrose, es *wird aber sonst nicht krank* und zeigt keine der sonst für Crotinvergiftung charakteristischen Erscheinungen.

Ob die in diesen unwirksamen Samen befindlichen Eiweisskörper identisch mit denjenigen in frischen, wirksamen Samen sein können, suchte ich nicht zu bestimmen. Es ist jedenfalls möglich, dass bei diesen alten Samen ein Theil des Fettes unter der langen Verwahrungszeit zersetzt worden ist, und dass die freigewordenen fetten Säuren zerstörend auf die giftigen Eiweisskörper eingewirkt haben.

## Unorganische Bestandtheile in Crotonextrakten.

Um zu sehen, welche die wichtigsten Salze sind, die in einem mit Wasser auf entölten Crotonsamen bereiteten Extrakte vorkommen, werden 5 Cc. eines solchen Extraktes bis auf vollkommene Trockenheit abgedünstet, der Rückstand wird bei mässiger Rothglühe vollständig verbrannt. Die Asche löst sich fast vollständig in destillirtem Wasser. Diese Wasserlösung hat eine deutlich alkalische Reaktion. Nach Filtrirung wird auf Salze und Alkalien geprüft. Hierbei verfährt man im Allgemeinen auf dieselbe Weise, wie STILLMARK bei seinen Proben auf unorganische Bestandtheile in Ricinussamen (Arbeiten des Pharmakol. Institutes zu Dorpat, III, S. 75) angewandt.

Die grösste Menge der im Crotonextrakte befindlichen Salze sind offenbar ein oder mehrere *Chloride,* auch kommt *Sulfat* in ziemlich reichlicher Menge vor, sowie eine sehr geringe Quantität *Phosphat;* von *Kalk* Spur; *Kali* ist deutlich nachweisbar.

In einem mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Extrakte derselben Samen finden sich dieselben unorganischen Bestandtheile wie im Wasserextrakte; hier ist die Menge der Chloride natürlicherweise noch grösser.

Um zu ermitteln, ob die unorganischen Bestandtheile der benutzten Crotonextrakte möglicherweise eine störende Einwirkung bei Prüfung dieser Extrakte auf Blut u. s. w. und auf lebende Thiere haben können, wird die Asche von 10 Cc. eines Kochsalzextraktes in 10 Cc. Wasser gelöst, die Wasserlösung wird neutralisirt und auf Schweine- und Kaninchenblut geprüft und der Rest einem Kaninchen subcutan eingespritzt: auf Blut übt die Lösung keine Wirkung aus und bei Kaninchen konnte ich keine andere Wirkung bemerken, als eine sehr geringe Temperaturerhöhung.

---

# Pharmakologischer Theil.

## Die Wirkung des Crotonextraktes auf Blut und dessen Bestandtheile.

### Wirkung auf defibrinirtes Blut.

#### Menschenblut.

##### Versuch 1.

4 Cc. frischen defibrinirten Blutes, welches durch Aderlassen von einer eclamptischen Frau[1] erhalten ist, werden mit 196 Cc. einer 0,75 %-igen Na Cl-Lösung gemischt, und von dieser Mischung werden 8 Proben, jede von 25 Cc. der Mischung in einem Reagenzglase, aufgestellt.

Zu einer dieser Proben werden 2 Cc. physiologischer Na Cl-Lösung gesetzt (Kontrollprobe). Zu den anderen 7 Proben werden resp. 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,12 und 0,06 Cc.[2]

---

[1] Wie es sich später erwies, hatte sich die Frau mit Phosphor vergiftet.

[2] Jede nachfolgende Probe enthält genau halb so viel von dem Crotonextrakte wie die nächst vorhergehende Probe; sonach sollte man

eines Kochsalzcrotonextraktes gesetzt, von welchem 1 Cc. ungefähr 0,010 G. Crotin enthält[1]. Die Proben werden umgeschüttelt und dann stehen gelassen: weder sofort noch nach 3 Stunden ist eine Veränderung an irgend einer dieser 8 Proben zu sehen. Nach 12 Stunden scheinen alle Proben noch fast unverändert zu sein; die Proben mit 4 resp. 2 Cc. der Giftlösung sind nur etwas dunkler (bläulich) als die Kontrollprobe, nehmen aber bei Umschütteln sofort dieselbe rothe Farbe an. Alle Proben werden jetzt filtrirt und gehen fast unverändert durch das Filtrum (nur die Proben mit 4 resp. 2 Cc. der Giftlösung sind nach dem Filtriren unbedeutend weniger trüb und roth, d. h. unbedeutend weniger reich an rothen Blutkörperchen, als die Kontrollprobe). — Die Blutkörperchen sind weder zusammengeklebt noch gelöst.

---

hier anstatt 0,12 und 0,06 Cc. 0,125 und 0,0625 Cc. schreiben. Der Unterschied ist indessen so unbedeutend, dass man unbedenklich die letzteren Decimalstellen weglassen kann. Ueberall im Folgenden, wo ich über 0,12, 0,06, 0,03 oder 0,015 Cc. des Extraktes spreche, herrscht dasselbe Verhältnis. Genau genommen sollte es heissen 0,125, 0,0625, 0,03125 oder 0,015625 Cc.

Wenn man z. B. zu zwei Proben eines Kochsalzextraktes 0,25 resp. 0,125 Cc. zusetzen will, kann dies selbstverständlich auf die Weise geschehen, dass man zuerst 0,5 Cc. des Extraktes mit 0,5 Cc. physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und genau die Hälfte davon zu der einen Probe setzt, den Rest des schon früher verdünnten Extraktes wieder mit 0,5 Cc. physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und dann die Hälfte davon zu der anderen Probe setzt.

[1] Die *ungefähre* Crotinmenge in den Crotonextrakten habe ich am öftesten dadurch bestimmt, dass 1 Cc. des Extraktes auf Dampfbade abgedünstet, bei 100° C. zum konstanten Gewicht getrocknet und dann, nach Wiegen, vollständig verascht wird, wonach die Hälfte der gefundenen Menge organischer Substanz als Crotin berechnet wird. Vergl. S. 30. Ich fand nämlich, dass fast immer *ungefähr* die Hälfte der organischen Substanz der Extrakte nicht dialysirbare Stoffe, vermuthlich grösstentheils giftige Eiweisskörper, waren.

### Versuch 2.

I. 25 Cc. einer Mischung von 196 Cc. physiologischer Kochsalzlösung und 4 Cc. defibrinirtes Menschenblut[1], werden mit 5 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes (mit 0,011 G. Crotin in 1 Cc.) versetzt und umgeschüttelt.

II. 25 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. des Extraktes.

III. 25 Cc. der Mischung + 5 Cc. der physiol. Na Cl-Lösung.

In keiner von diesen Proben ist irgend eine Veränderung sofort bemerklich. Nach 2 Stunden werden sie filtrirt, wobei nur die Probe I und III *unbedeutend* weniger trüb und roth als die Kontrollprobe werden. Keine Blutkörperchen sind aufgelöst oder zusammengeklebt.

### Versuch 3.

I. 1 Cc. desselben Menschenblutes + 2 Cc. desselben Crotonextraktes wie im Versuche 1.

II. 1 Cc. desselben Blutes + 2 Cc. physiologischer Na Cl-Lösung.

In II ist keine Veränderung zu sehen, weder sofort noch nach mehreren Stunden; die Probe I ist wenigstens nach einigen Stunden dunkler als die Kontrollprobe (II) und im Mikroskop erweisen sich die Blutkörperchen verändert: sie sind mehr oder weniger unregelmässig und zackig, während sie in der Kontrollprobe noch nicht verändert sind.

### Versuch 4.

Ein Tropfen Menschenblut, der durch Einstechen in die Haut soeben erhalten und noch nicht geronnen ist, wird auf einen Objektträger gebracht und mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Neben dem Bluttropfen wird ein Tropfen Kochsalzcrotonextrakt placirt,

[1] Von der obenerwähnten Frau eine Woche später erhalten.

und nachdem das Glas unter das Mikroskop gebracht worden ist, bringt man mittelst eines Glasstabes die Tropfen in Berührung mit einander, während man im Mikroskope beobachtet: sobald die Giftlösung mit dem Blut in Berührung kommt, fangen die Blutkörperchen fast sofort an, unregelmässige Formen anzunehmen, und werden schliesslich in kugelrunde, zackige Körperchen verwandelt, zeigen aber keine Tendenz, zusammengeklebt zu werden. Dieselbe Erscheinung tritt ein, wenn man dafür defibrinirtes Menschenblut anwendet.

Bei der Kontrollprobe, wo anstatt des Crotonextraktes physiologische Kochsalzlösung benutzt wird, tritt keine Wirkung ein.

## Hundeblut.

### Versuch 5.

Mit einer Mischung von 2 Cc. frischen Hundeblutes[1] und 98 Cc. 0,75 %-iger Na Cl-Lösung werden folgende Versuche angestellt:

I. 25 Cc. der Mischung + 4 Cc. physiologischer Na Cl-Lösung.

II. 25 Cc. der Mischung + 4 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, von welchem 1 Cc. 0,014 G. Crotin enthält.

III. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. desselben Extraktes.

In keiner dieser Proben entstehen Klümpchen, ebenso wenig werden Blutkörperchen aufgelöst. Beim Filtriren (nach einer Stunde) gehen alle Proben unverändert durch das Filtrum.

### Versuch 6.

Eine andere, ganz ähnliche Mischung von physiolo-

[1] Von einem geschlachteten Hunde, der mit Crotin vergiftet worden war.

gischer Na Cl-Lösung und frischem Hundeblut[1] wird zu folgenden Versuchen angewandt.

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, von welchem 1 Cc. 0,010 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 0,5 Cc. derselben Giftlösung.
III. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

In keiner der Proben eine Wirkung, weder sofort, noch nach mehreren Stunden.

### Versuch 7.

Mit einem Tropfen verdünnten, defibrinirten Hundeblutes wird ein Versuch auf dieselbe Weise wie bei Versuch 4 gemacht: bei den Blutkörperchen kann man keine Veränderung sehen.

Das Crotin scheint also auf Hundeblut gar keine Wirkung zu haben.

## Katzenblut.

### Versuch 8.

2 Cc. frisches Katzenblut + 98 Cc. physiologischer Na Cl-Lösung.

Mit dieser Mischung werden folgende Proben angestellt.

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, von welchem 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. desselben Extraktes.
III. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

In keiner Probe sieht man sofort eine Wirkung. Nach einer Stunde keine Veränderung in II und III. In I ist ein sehr kleiner Theil der Blutkörperchen oder wenigstens ein kleiner Theil des Hämoglobins aufgelöst.

---

[1] Von einem Hunde, der kein Crotin bekommen hatte.

### Versuch 9.

Eine Mischung von 9,8 Cc. physiol. Na Cl-Lösung und 0,2 Cc. Katzenblut wird mit 0,5 Cc. der im vorigen Versuche benutzten Crotinlösung versetzt: noch nach mehreren Stunden keine sichtbare Wirkung.

### Versuch 10.

5 Cc. nicht verdünntes Blut + 2 Cc. der soeben erwähnten Giftlösung: keine deutliche Wirkung, keine Klümpchen, ganz wie in der Kontrollprobe (von 5 Cc. Blut und 2 Cc. phys. Na Cl-Lösung).

Die Versuche 8—10 zeigen, dass ein Crotonextrakt keine andere Wirkung auf verdünntes defibrinirtes Katzenblut ausübt, als dass, wenn der Extrakt in grosser Menge zugesetzt wird, ein sehr kleiner Theil der rothen Blutkörperchen oder wenigstens ein kleiner Theil des Oxihämoglobins aufgelöst werden kann. Ob das Gift einigermassen auflösend auf die Blutkörperchen in nicht verdünntem Blut wirkt, konnte ich nicht sicher sehen.

## Rinderblut.

### Versuch 11. (Dorpat).

147 Cc. phys. Na Cl-Lösung + 3 Cc. frisches Kalbsblut.

Mit dieser Mischung werden folgende Proben gemacht.

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,014 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » + 0,5 Cc. »
IV. 25 Cc. » + 0,25 Cc. »
V. 25 Cc. » + 0,12 Cc. »
VI. 25 Cc. » + 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

*Schon nach einigen Minuten sieht man in I und II deutliche Klümpchen,* die ganz dieselben Eigenschaften und Verhältnisse zeigen, wie diejenigen, die ich weiter unten bei Schafsblut näher beschreiben will. Drei Stunden nachher werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: *I und II liefern ganz klare und farblose Filtrate,* III ein etwas trübes, IV ein noch trüberes und etwas rothes (von durchgegangenen rothen Blutkörperchen), doch bei weitem nicht so trüb und roth wie die Kontrollprobe (VI); die Probe V giebt ein Filtrat, welches *fast,* nicht ganz, so trüb und roth ist, wie die Kontrollprobe.

Dieselben Versuche werden auch mit Blut von älteren Rindern gemacht und dabei werden ganz dieselben Resultate erhalten. Das Crotin wirkt also, wie aus diesen Versuchen hervorgeht, auf Rinderblut ganz ebenso wie auf Schafsblut (siehe unten S. 51) und Schweineblut (siehe S. 56), obwohl viel schwächer. Die zusammenklebende Wirkung (siehe S. 52) ist noch vollständig bei der Verdünnung 1 G. Crotin: 1786 Cc. Blutmischung, aber schon bei der Verdünnung 1 : 3572 gehen einige Blutkörperchen durch das Filtrum, und bei Verdünnung 1 : 14288 verhält sich die Probe *fast* so wie die Probe ohne Gift, doch ist noch eine schwache Wirkung bemerkbar.

### Versuch 12. (Upsala).

1 Cc. Rinderblut + 49 Cc. physiol. Kochsalzlösung. Mit dieser Mischung werden folgende Proben gemacht.

I. 10 Cc. der Blutmischung + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. ungefähr 0,012 G. Crotin enthält.
II. 10 Cc. der Blutmischung + 0,5 Cc. des Extraktes.
III. 10 Cc. » + 0,25 Cc. »
IV. 10 Cc. » + 0,12 Cc. »
V. 10 Cc. » + 1 Cc. physiol. Kochsalz-Lösung.

Nach einigen Minuten sieht man in I kleine, deutliche Klümpchen, nach 10 Minuten in II. Nach 7 Stunden sind die Klümpchen zu Boden gesunken und bilden einen Bodensatz von dem gewöhnlichen Aussehen (vergleiche S. 52); in III und IV ist dies weniger deutlich, diese Proben haben beinahe dasselbe Aussehen, wie die Kontrollprobe. Die Proben werden umgeschüttelt und filtrirt: von I und II wird ein vollkommen klares Filtrat, von III und IV unbedeutend trübe erhalten. (Auch die Kontrollprobe ist hier nach dem Filtriren nicht völlig so reich an Blutkörpchen wie vorher.)

Hier tritt also vollständige Wirkung ein bei der Verdünnung 1 : 1666, aber schon bei der Verdünnung 1 : 3332 gehen einige Blutkörperchen durch das Filtrum; eine schwache Wirkung ist doch noch bei der Verdünnung 1 : 13328 bemerkbar.

### Schafsblut.

#### Versuch 13.

196 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 4 Cc. Schafsblut[1]. Mit dieser Mischung werden folgende Proben gemacht.

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » + 0,5 Cc. »
IV. 25 Cc. » + 0,25 Cc. »
V. 25 Cc. » + 0,12 Cc. »
VI. 25 Cc. » + 0,06 Cc. »
VII. 25 Cc. » + 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

*In I und II bilden sich sofort, in III und IV nach einigen Minuten sehr kleine Klümpchen:* es giebt den Eindruck, als ob man die Blutkörperchen sehen könnte.

[1] Das Blut ist einen Tag alt, hat aber in einem kalten Raum gestanden, und ist sichtbarlich nicht verändert. Derselbe Versuch wird später mit ganz frischem Blute wiederholt und mit ganz gleichen Resultaten.

Wenn man diese Klümpchen im Mikroskope untersucht, findet man, dass sie dadurch gebildet sind, dass mehrere rothe Blutkörperchen zu kleineren Klumpen zusammengeklebt oder zusammengeschmolzen sind. Hier und da in diesen Klumpen kann man die einzelnen Blutkörperchen nicht mehr unterscheiden. Das Oxihämoglobin ist aus diesen zusammengeschmolzenen Blutkörperchen nicht ausgetreten und, wie es scheint, nicht verändert.

Die Klümpchen fliessen bald zu grösseren zusammen und sinken grösstentheils allmählich auf den Boden des Reagenzglases, wo sie einen einzigen, etwas dunkelrothen, nach dem Glase geformten Klumpen bilden, der bei vorsichtigem Umschütteln sich nicht zertheilt, bei starkem Umschütteln aber sich in etwas kleinere Klumpen auflöst. Wenn man solche Klümpchen mit dest. Wasser schüttelt, bekommt man eine rothgefärbte Lösung, die Oxihämoglobinspektrum giebt.

Nach 2 Stunden haben sich in den Proben I—IV deutliche Bodenklumpen gebildet. Alle Proben werden jetzt umgeschüttelt und filtrirt: *in den Proben I—III gehen die Flüssigkeiten vollständig klar und fast farblos durch das Filtrum,* in IV ist das Filtrat *fast* ganz klar, in V sehr trüb, in VI ebenso roth und trüb wie in der Kontrollprobe (VII). In den Proben I—IV bleibt auf dem Filtrum eine dunkelroth gefärbte Masse von den zusammengeklebten Blutkörperchen.

Aus diesem Versuche ersehen wir also, dass Crotin, ganz so wie Ricin und Abrin, eine sehr eigenthümliche Wirkung auf Schafsblut hat, indem es die rothen Blutkörperchen zu kleinen Klumpen fest zusammenklebt, die gar nicht durch ein gewöhnliches Papierfiltrum [1] hingehen. Diese vollständige [2] Zusammenklebung tritt noch bei der

---

[1] Die meisten der hier besprochenen Versuche auf defibrinirtem Blut wurden in Dorpat gemacht, und dabei wurde immer Filtrirpapier *derselben* Art benutzt.

[2] Wenn die Blutkörperchen so fest zusammengeklebt sind, dass sie sämtlich auf dem Filtrum bleiben und das Filtrat *vollständig* klar ist, bezeichne ich dies damit, dass ich sage, dass die Blutkörperchen

Verdünnung 1 G. Crotin: 4,166 Cc. Blutmischung ein, und *fast* vollständig ist die Zusammenklebung noch bei der Konzentration 1 : 8,333. Bei der Konzentration 1 : 16,666 ist noch eine Wirkung bemerkbar, aber eine unvollständige: nur ein kleinerer Theil der Blutkörperchen bleibt auf dem Filtrum.

### Versuch 14.

I. 10 Cc. nicht verdünntes Blut + 1 Cc. desselben Crotonextraktes, wie im vorigen Versuche.

II. 10 Cc. Blut + 1 Cc. eines Kochsalzricinusextraktes, der in 1 Cc. 0,022 G. organische Substanz enthält, wovon etwa die Hälfte wirksames Ricin ist.

III. 10 Cc. Blut + 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

In der Probe I bilden sich *augenblicklich* grössere und kleinere Klümpchen, in II und III kann man weder sofort noch nach mehreren Stunden Klümpchen sehen, und zwar weder makro- noch mikroskopisch. Dies etwas eigenthümliche Verhältnis [1] veranlasste mich, folgenden Versuch zu machen.

---

vollständig zusammengeklebt sind, oder dass die Wirkung vollständig ist. Aber auch wenn die Einwirkung des Giftes viel schwächer gewesen ist, ja, so schwach, dass man in dem Reagenzgläschen makroskopisch kaum eine Veränderung sehen kann, kann man doch durch Filtriren ermitteln, dass eine Zusammenklebung stattgefunden hat, oder doch dass die Blutkörperchen abnorm klebrig geworden sind, denn dann gehen nicht alle Blutkörperchen durch das Filtrum, sondern ein Theil derselben bleibt darauf, und das Filtrat ist nicht so reich an Blutkörperchen wie die Kontrollprobe, die man natürlich immer gleichzeitig machen muss.

[1] Die Erklärung dieses Verhältnisses wird im Folgenden gegeben werden. Siehe S. 95.

### Versuch 15.

I. 10 Cc. Schafsblut[1] + 1 Cc. desselben Crotonextraktes wie im vorigen Versuche: augenblicklich grössere und kleinere Klümpchen. Beim Filtriren bekommt man ein klares Filtrat, das ein bisschen röthlich ist.

10 Cc. Blut + 1 Cc. desselben Ricinusextraktes: keine Klümpchen, noch nach 24 Stunden keine andere Veränderung, als dass die Probe bläulich ist. Geht theilweise durch das Filtrum, unverändert.

II. 10 Cc. Blutkochsalzmischung von Konzentration 1 Cc. Blut: 2 Cc. phys. Na Cl-Lösung + 1 Cc. des Crotonextraktes: wie bei I.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. des Ricinusextraktes: wie bei I.

III. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 4 + 1 Cc. Crotonextrakt: wie bei I und II.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: keine bemerkbaren Klümpchen sofort, nach einigen Stunden aber kann man mit dem Mikroskop ein oder das andere Klümpchen von sehr *schwach* zusammengeklebten Blutkörperchen sehen. Nach mehreren Stunden ist die Probe, wie bei I, bläulich gefärbt. Das Filtrat wie bei der Kontrollprobe.

IV. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 8 + 1 Cc. Crotonextrakt: wie bei I, die Klümpchen scheinen doch etwas kleiner zu sein.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: keine deutlichen Klümpchen sofort; nach ein paar Stunden ein undeutlicher Bodensatz (bei weitem nicht so hervortretend wie in der Crotinprobe); mikroskopisch sieht man theilweise ganz deut-

[1] Das Blut ist 1 Tag alt, hat aber in kaltem Raum gestanden und scheint nicht verändert zu sein.

liche Klümpchen, das Zusammenkleben ist doch offenbar unvollständig, und beim Filtriren 5 Stunden später erhält man ein Filtrat, das nur ein wenig klarer ist als bei der Kontrollprobe.

V. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 16 + 1 Cc. Crotonextrakt: fast sogleich Klümpchenbildung und übrigens wie bei IV.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: nach etwa 15 Minuten kann man kleine undeutliche Klümpchen sehen. Nach 2 Stunden scheint (im Mikroskope) die Klümpchenbildung beinahe vollständig zu sein, und beim Filtriren bekommt man ein Filtrat, viel klarer und weniger roth als bei IV.

VI. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 32 + 1 Cc. Crotonextrakt: nach einigen Minuten kleine Klümpchen und dann allmählich ein deutlicher Bodensatz (wie in allen vorigen Crotinproben) und beim Filtriren ein ganz klares Filtrat (wie bei allen vorigen Crotinproben).

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: nach einigen Minuten kleine, deutliche Klümpchen; nach 2 Stunden *scheint die Klümpchenbildung* (im Mikroskope) *vollständig zu sein und beim Filtriren wird ein ganz klares und ganz farbloses Filtrat erhalten.*

VII. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 64 + 1 Cc. Crotonextrakt: wie bei VI.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: wie bei VI.

VIII. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 128 + 1 Cc. Crotonextrakt: wie bei VI und VII, mit Ausnahme davon, dass das Filtrat bemerklich, doch sehr wenig, trüb ist.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: wie bei VI und VII.

IX. 10 Cc. Mischung von Konzentr. 1 : 256 + 1 Cc. Crotonextrakt: erst nach mehreren Minuten sind sehr kleine, undeutliche Klümpchen zu sehen und beim Filtriren 5 Stunden später ist das Filtrat merkbar trüb, doch sehr wenig.

10 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Ricinusextrakt: ungefähr wie bei der Crotinprobe; auch hier bekommt man ein Filtrat, das ein bisschen trüb ist.

Auf unverdünntes Schafsblut wirkt also Crotin, wie diese Versuche zeigen, augenblicklich klümpchenbildend, d. h. zusammenklebend, Ricin dagegen gar nicht (nur wird das Blut allmählich venös). Erst wenn das Blut mit 8 Mal sein Volumen physiol. Na Cl-Lösung verdünnt ist (also 12,5 %), kann auch das Ricin auf dasselbe eine deutliche, wenngleich offenbar unvollständige, zusammenklebende Wirkung ausüben. Erst bei der Verdünnung 1 : 32, d. h. ungefähr 3 %, kann auch das Ricin seine Wirkung vollständig ausüben. Bei der Verdünnung 1 : 256, also kaum 0,4 %, geben weder Crotin noch Ricin ein ganz klares Filtrat. Schon bei der Konzentr. 1 : 125 oder (beinahe) 0,8 % gab das Crotin ein nicht *ganz* klares Filtrat. Dieses Verhältnis zeigt wiederum, dass man bei Untersuchung des defibrinirten Schafsblutes mit Ricin am besten eine Blutmischung von 1—3 % anwenden kann, weil dann die stärkste Zusammenklebung eintritt. Auch bei anderen Blutarten scheint dieser Verdünnungsgrad im Allgemeinen der angemessenste zu sein, und zwar sowohl bei Prüfung mit Crotin wie mit Ricin.

### Schweineblut.

#### Versuch 16.

245 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 5 Cc. frisches Blut von einem Schweinchen, das nicht vergiftet worden ist.

Mit dieser Mischung werden folgende Versuche angestellt:

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, von welchem 1 Cc. 0,010 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » + 0,5 Cc. »
IV. 25 Cc. » + 0,25 Cc. »
V. 25 Cc. » + 0,12 Cc. »
VI. 25 Cc. » + 0,06 Cc. »
VII. 25 Cc. » + 0,03 Cc. »
VIII. 25 Cc. » + 0,015 Cc. »
IX. 25 Cc. » + 1 Cc. phys. Na Cl-Lösung.

Fast sofort sind in den Proben I—III Klümpchen bemerklich, in den übrigen später und nicht so deutlich. Nach einer Stunde werden die Proben umgeschüttelt und filtrirt. Dabei liefern die Proben *I—VI ganz klare und farblose Filtrate*, bei VII ist das Filtrat etwas trüb und röthlich (von Blutkörperchen), bei VIII sehr trüb und roth, *doch nicht ganz so trüb wie bei der Kontrolle* (IX).

Der Crotonextrakt wirkt also auf Schweineblut in derselben Weise wie auf Schafsblut, d. h. er klebt die Blutkörperchen zusammen, und zwar noch stärker als bei dem Letzterwähnten: *noch bei der Verdünnung 1 G. Crotin: 40,000 Cc. Mischung ist die Zusammenklebung eine vollständige*, und noch bei der Verdünnung 1 : 160,000 ist eine Wirkung bemerkbar.

### Versuch 17.

196 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 4 Cc. frisches Blut von einem Schweinchen, das dreimal mit Crotin vergiftet und dann geschlachtet worden war (siehe das Folgende).

Mit dieser Mischung werden folgende 8 Proben gemacht.

| | | | |
|---|---|---|---|
| I. | 25 Cc. der Mischung | + 1 Cc. | eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält. |
| II. | 25 Cc. der Mischung | + 0,5 Cc. | des Crotonextraktes. |
| III | 25 Cc. » | + 0,25 Cc. | » |
| IV. | 25 Cc. » | + 0,12 Cc. | » |
| V. | 25 Cc. » | + 0,06 Cc. | » |
| VI. | 25 Cc. » | + 0,03 Cc. | » |
| VII. | 25 Cc. » | + 0,015 Cc. | » |
| VIII. | 25 Cc. » | + 1 Cc. | physiol. Na Cl-Lösung. |

Nach 2 Stunden werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: nur die Probe I liefert ein *fast* klares Filtrat, bei *II—VI sind die Filtrate in steigendem Grade trüb und roth* (von durchgegangenen Blutkörperchen), bei VII ganz gleich dem der Kontrollprobe (VIII).

Bei diesem Versuche bekam ich also in keiner einzigen Probe ein ganz klares Filtrat, *schon bei der Konzentr. 1 : 4166 war das Filtrat ganz trüb* und so auch bei den folgenden, und bei der Verdünnung 1 : 138,889 war hier keine Spur von Wirkung mehr zu sehen. — Vergleicht man diesen Versuch mit dem Vorigen, findet man also eine bemerkenswerthe Verschiedenheit, indem bei dem vorigen Versuche die Zusammenklebung noch bei der Konzentr. 1 : 41666 vollständig war, während in diesem Versuche schon bei der Konzentr. 1 : 4166 das Filtrat von durchgegangenen rothen Blutkörperchen deutlich trüb war.

Wie vorher angegeben ist, stammte das Blut, das in diesem Versuche benutzt wurde, von einem Schweinchen, das mehrmals Crotin bekommen hatte und dagegen möglicherweise schon theilweise immunisirt worden war. Es ist wohl möglich, dass *die geschwächte Wirkung des Crotins in diesem Falle gerade mit Immunisirung zusammenhängt.*

Diese Frage verdient, genauer untersucht zu werden.

### Versuch 18.

I. 10 Cc. desselben Blutes + 1 Cc. desselben Crotonextraktes wie im vorigen Versuche.

II, 10 Cc. des Blutes + 1 Cc. eines Ricinusextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. organische Substanz enthält.

III. 10 Cc. des Blutes + 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

In I und II treten augenblicklich grössere und kleinere Klümpchen ein.

Auf unverdünntes Schweineblut wirken also sowohl Crotin wie Ricin augenblicklich zusammenklebend, im Gegensatz zu Schafsblut.

### Versuch 19.

Ein Tropfen einer 3 $^0/_0$-igen Schweineblutmischung wird auf einen Objektträger gebracht und neben demselben wird ein Tropfen Kochsalzcrotonextrakt placirt; nachdem man das Glas unter das Mikroskop gestellt, bringt man, während man im Mikroskope beobachtet, die Tropfen in Berührung mit einander: sobald die Giftlösung mit dem Blute in Berührung kommt, tritt augenblicklich eine deutliche Wirkung ein: *die Blutkörperchen kleben zusammen oder die meisten schmelzen vollständig in grössere oder kleinere, unregelmässig geformte Klumpen und Massen zusammen;* so können z. B. drei nahe aneinander liegende Blutkörperchen vollständig zu einem runden oder unregelmässig geformten Körper zusammenschmelzen.

Dass die so gebildeten Klumpen klebrig sind, kann man bisweilen deutlich wahrnehmen. Wenn die Tropfen sich mit einander mischen, entstehen leicht Strömungen in der Flüssigkeit und da kann man mitunter beobachten, wie ein soeben gebildeter Klumpen, der mit seinem unteren Theil am Glase heftet, zu einer keulenförmigen Masse ausgezogen wird. Die Farbe der Blutkörperchen scheint sich nicht zu verändern.

**Kaninchenblut.**

**Versuch 20.** (Upsala).

2 Cc. Kaninchenblut + 98 Cc. physiol. Kochsalzlösung. Davon:

I. 10 Cc. dieser Mischung + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. ungefähr 0,012 G. Crotin enthält.
II. 10 Cc. derselben Mischung + 0,5 Cc. des Extraktes.
III. 10 Cc. » » + 0,25 Cc. »
IV. 10 Cc. » » + 0,12 Cc. »
V. 10 Cc. » » + 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung.

Ein Zusammenkleben der Blutkörperchen tritt nicht ein. Aber schon nach 5 Minuten ist in I ein Theil der rothen Blutkörperchen aufgelöst; nach 10 Minuten ist der grösste Theil aufgelöst, so dass die Probe beinahe ganz klar ist; auch in II—IV ist nunmehr ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst (am wenigsten in IV). Nach Verlauf von noch 10 Minuten ist die Auflösung der Blutkörperchen in den mit Crotonextrakt versetzten Proben so weit vorgeschritten, dass I jetzt vollständig klar ist und auch die Uebrigen klarer als vorher sind. Nach 4 Stunden sind die Blutkörperchen in II und III vollständig gelöst, in IV der grösste Theil, und nach 7 Stunden sind sie auch in IV vollständig aufgelöst. Die Probe I ist nun ganz rothblau (venös) und ergiebt Hämoglobinspektrum, in II scheint sich nur in dem oberen Theile der Flüssigkeit ein Theil des Oxihämoglobins in Hämoglobin verwandelt zu haben. Die Kontrollprobe ist noch unverändert.

**Versuch 21.** (Upsala).

Mit derselben Blutmischung wie in Versuch 20 werden folgende Proben gemacht.

I. 10 Cc. der Blutmischung + 0,06 Cc. des bei Versuch 20 angewandten Extraktes.
II. 10 Cc. der Blutmischung + 0,03 Cc. des Extraktes.
III. 10 Cc. » + 0,015 Cc. »
IV. 10 Cc. » + 0,0078 Cc. »
V. 10 Cc. » + 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung.

Nach 10 Minuten hat sich in I ein Theil der Blutkörperchen gelöst und nach 3 Stunden sind sie in dieser Probe zum grössten Theil gelöst; auch in II und III ist jetzt ein Theil gelöst, nur in IV, ebenso wie in der Kontrollprobe, tritt keine Veränderung ein.

In defibrinirtem Kaninchenblut können also die Blutkörperchen fast vollständig aufgelöst werden in einer Flüssigkeit, die auf 13,328 Cc. nur 1 G. Gift enthält, und eine bemerkbare Wirkung noch bei der Verdünnung 1 : 53,312 eintreten.

**Versuch 22.** (Dorpat).

I. 1 Cc. Blut + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, welcher in 1 Cc. ungefähr 0,008 G. Crotin enthält.
II. 1 Cc. desselben Blutes + 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung.

Nach mehreren Minuten ist keine Veränderung bemerkbar. Nach einer Stunde ist die Farbe in der Probe I bläulich und viel dunkler als in der Kontrollprobe, und ein kleinerer Theil der Blutkörperchen scheint gelöst zu sein. Nach 15 Stunden ist I noch dunkler und viel weniger undurchsichtig, weniger trüb als die Kontrollprobe, offenbar desswegen, weil ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst und das Oxihämoglobin theilweise in Hämoglobin verwandelt worden ist.

Wie aus den Versuchen 20—22 erhellt, hat das Crotin eine deutliche Einwirkung auf defibrinirtes Kaninchenblut, aber eine ganz andere als z. B. auf Schafsblut. Während es die rothen Blutkörperchen des Schweinchens zusammenklebt oder zusammenschmilzt, *löst es dagegen diejenigen des Kaninchens auf.* Und *zugleich verwandelt es allmählich das Oxihämoglobin in Hämoglobin.*

Die Versuche 20 und 21 sind in Upsala gemacht. Merkwürdig genug war das Blut von Kaninchen, die in Strassburg erhalten wurden, viel weniger empfindlich für die Einwirkung des Crotins, als Blut von Kaninchen in Upsala. An diesen beiden Orten machte ich Versuche mit vollkommen gleich bereiteten Extrakten *aus denselben Samen*, und diese Extrakte wirkten immer viel schwächer und später auf Kaninchenblut in Strassburg als in Upsala. Auch bei Versuchen an lebenden Thieren zeigte es sich, dass das Gift bei Kaninchen in Upsala nicht selten Auflösung von Blutkörperchen und Methämoglobinbildung verursachte (siehe das Folgende), während bei solchen Vergiftungen, die in Strassburg gemacht wurden, dies niemals der Fall war. Auch auf Kaninchenblut, welches in Dorpat erhalten wurde, wirkte das Crotin verhältnismässig kräftig, doch offenbar weniger stark, als bei ähnlichen Versuchen in Upsala. Ueber diese etwas eigenthümlichen Thatsachen kann ich keine Erklärung geben. Wie folgender Versuch zeigt, wirkt Crotin nicht auf Blut, welches mehr alkalisch gemacht worden ist, aber ob möglicherweise die Kaninchen in Strassburg stärker alkalisches Blut als diejenigen in Upsala haben können, weiss ich nicht.

### Versuch 23.

I. Zu 10 Cc. 3 %-iger Kaninchenblutmischung wird $^1/_2$ Cc. neutralen Kochsalzcrotonextraktes gesetzt.

II. 10 Cc. derselben Mischung werden durch Zusatz von ein paar Tropfen Sodalösung etwas mehr alkalisch gemacht, ohne dass im Uebrigen eine sichtbare Ver-

änderung eintritt; dann werden $^1/_2$ Cc. desselben Extraktes zugesetzt.

III. 10 Cc. derselben Mischung werden mit einer Spur Essigsäure weniger alkalisch gemacht, wonach $^1/_2$ Cc. des Crotonextraktes hinzugesetzt wird.

In I und III tritt allmählich eine Auflösung der rothen Blutkörperchen ein, *in II dagegen tritt keine Veränderung ein, nicht einmal nach 24 Stunden.*

### Versuch 24.

Bei einem derartigen Versuche mit Schweineblut kann keine deutliche Ungleichheit bei etwas ungleicher Alkalescens wahrgenommen werden.

## Meerschweinchenblut.

### Versuch 25.

196 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 4 Cc. frisches Blut.

Von dieser Mischung werden 5 Proben aufgestellt, jede von 25 Cc. Zu einer von diesen werden 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung gesetzt, zu den anderen resp. 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 Cc. eines Crotonextraktes, von welchem 1 Cc. 0,009 G. Crotin enthält.

Keine deutliche Veränderung,

Auf Meerschweinchenblut scheint das Crotin also keine deutliche Wirkung zu haben.

## Rattenblut.

### Versuch 26.

99 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 1 Cc. frisches Blut einer weissen Ratte.

I. 25 Cc. dieser Mischung + 2 Cc. des bei Versuch 25 benutzten Crotonextraktes.

II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » + 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.
Keine Wirkung, weder sofort noch nach einigen Stunden.

Auch auf Rattenblut scheint das Crotin mithin nicht zu wirken.

### Hühnerblut.

#### Versuch 27.

I. 25 Cc. einer 2 %-igen Blutkochsalzmischung + 4 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,013 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. der Mischung + 1 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » + 4 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.
Keine Wirkung

#### Versuch 28.

I. 10 Cc. Blut + 1 Cc. des im Versuch 27 benutzten Extraktes.
II. 10 Cc. Blut + 1 Cc. eines Ricinusextraktes, der in 1 Cc. 0,010 G. Ricin enthält.
III. 10 Cc. Blut + 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.
Keine Wirkung.

#### Versuch 29.

I. 18 Cc. einer 2 %-igen Blutkochsalzmischung + 1 Cc. desselben Crotonextraktes wie in Versuch 28.
II. 18 Cc. dieser Mischung + 1 Cc. desselben Ricinusextraktes wie in Versuch 28.
III. Kontrollprobe.
In II treten sofort Klümpchen ein, in I keine Wirkung.

#### Versuch 30.

4 Cc. der Mischung + 1 Cc. der Crotinlösung: keine Wirkung..

Die Versuche 27—30 erweisen, dass Crotin auf Hühnerblut keine sichtbare Einwirkung hat, dass Ricin auf verdünntes, defibrinirtes Hühnerblut wirkt, *aber nicht auf unverdünntes* — ganz wie bei Schafsblut.

### Taubenblut.

#### Versuch 31.

98 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 2 Cc, frisches Blut.

I. 25 Cc. der Mischung + 2 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. Crotin enthält.

II. 25 Cc. der Mischung + 0,5 Cc. des Extraktes.

III. 25 Cc. + 2 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

Keine merkbare Veränderung.

### Gänseblut.

Bei ähnlichen Versuchen auf defibrinirtes Blut einer Gans tritt keine sichtbare Crotinwirkung ein.

### Fischblut.

#### Versuch 32.

98 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 2 Cc. frisches Blut eines Hechtes.

I. 12 Cc. dieser Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,014 G. Crotin enthält.

II. 12 Cc. dieser Mischung + 1 Cc. des Extraktes.

III. 12 Cc. » + 0,5 Cc. »

IV. 12 Cc. » + 0,25 Cc. »

V. 12 Cc. » + 0,12 Cc. »

VI. 12 Cc. » + 0,06 Cc. »

VII. 12 Cc. » + 2 Cc. physiol. NaCl-Lösung.

Nach 10 Minuten sieht man in I deutliche, aus sehr fest zusammengeklebten Blutkörperchen bestehende Klümpchen, die schon theilweise zu Boden des Reagenzgläschens gesunken sind; so auch in II und III, nur etwas später. Nach 4 Stunden werden alle Proben umgeschüttelt und filtrirt: I—III liefern vollständig klare und ganz farblose Filtrate, IV ein *fast* ganz klares, V ein etwas trübes; bei VI ist das Filtrat dem der Kontrollprobe ganz gleich.

Das Crotin wirkt also auf die Blutkörperchen dieser Blutart zusammenklebend, und zwar beinahe vollständig noch bei der Verdünnung 1 : 3,428, theilweise noch bei der Verdünnung 1 : 6,856, aber gar nicht bei 1 : 13,712.

### Versuch 33.

0,33 Cc. desselben Blutes + zwei Tropfen desselben Extraktes wie im vorigen Versuche: deutliche Klümpchen treten sofort ein.

## Froschblut.

### Versuch 34.

25 Cc. physiol. Na Cl.-Lösung + 0,5 Cc. frisches Froschblut, von *Rana esculenta*. Davon:

I. 12 Cc. + 1 Cc. desselben Crotonextraktes wie im vorigen Versuche.

II. 12 Cc. + 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung.

In I fast sofort deutliche Klümpchen, die mikroskopisch als aus zusammengeklebten Blutkörperchen bestehend sich erweisen. (Die Konturen dieser Blutkörperchen kann man doch noch deutlich unterscheiden.) Die Klümpchen sinken allmählich auf den Boden des Gläschens. In II keine Klümpchen. Beim Filtriren 4 Stunden nachher bekommt man von I ein ganz klares und farbloses Filtrat. Auch die Kontrollprobe II ist nach dem Filtriren klarer (weniger reich an Blutkörperchen) als vorher, doch bei weitem nicht

ganz klar. Dass auch in der Kontrollprobe ein Theil der rothen, nicht zusammengeklebten Blutkörperchen auf dem Filtrum bleibt, rührt natürlicherweise davon her, dass bei Froschblut die rothen Blutkörperchen verhältnissmässig gross sind.

Man sieht also (Versuche 32—34), dass auch bei kaltblütigen Thieren (Hecht und Rana esculenta) die Blutkörperchen von Crotin zusammengeklebt werden.

---

Wenn wir nun die Resultate, welche bei den Versuchen auf defibrinirtem Blut von den verschiedenen Thieren erhalten wurden, vergleichen, so sehen wir, dass das Crotin auf mehrere (defibrinirte) Blutarten keine sichtbare Einwirkung hat, während es auf einige andere eine sehr interessante Wirkung ausübt. Soviel man aus den hier gemachten Versuchen schliessen darf, übt das betreffende Gift *keine Einwirkung auf defibrinirtes Blut von Hunden, Meerschweinchen, Ratten, Hühnern, Gänsen* und *Tauben aus*. Bei defibrinirtem *Katzenblut* kann ein sehr kleiner Theil der rothen Blutkörperchen aufgelöst werden, wenn man die Giftlösung in grosser Menge zusetzt. (Vielleicht kann dies auch mit einer oder der anderen der vorher erwähnten Blutarten in geringem Grade der Fall sein).

Auf *Menschenblut* hat das Gift, wenigstens wenn es mit demselben in grösserer Menge vermischt wird, eine deutlich wahrzunehmende, wenn auch weniger auffallende Wirkung, indem *die rothen Blutkörperchen ihre normale Form verlieren, und das Blut früher venös als bei Abwesenheit des Giftes wird,* es kann aber leicht wieder arterilisirt werden.

Auf defibrinirtes *Kaninchenblut* übt das Crotin eine zweifache Wirkung aus. *Es löst die rothen Blutkörperchen*

*desselben mehr oder weniger vollständig und dann verwandelt es auch Oxihämoglobin in (reduzirtes) Hämoglobin.*

Eine ganz andere Einwirkung hat das Crotin auf defibrinirtes Blut von *Rindern*, *Schafen* und *Schweinen* sowie auch von *Hechten* (vielleicht auch anderen Fischen) und *Fröschen*.

Bei diesen *erzeugt es ein Zusammenkleben*[1] *oder ein Zusammenschmelzen der rothen Blutkörperchen* in kleine abgerundete, unregelmässige Klumpen, welche dann in Blut, das mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt worden ist, allmählich auf den Boden des Gefässes sinken. Auf Oxihämoglobin dieser defibrinirten Blutarten scheint es dagegen keine direkte Einwirkung auszuüben. Der Farbstoff findet sich unverändert in den neugebildeten Blutklumpen vor. Schon hieraus wird es wahrscheinlich, dass die Wirkung des Giftes auf diese Blutarten von einer direkten Einwirkung auf die Stromata der Blutkörperchen abhängt.

Bald werden wir weiter sehen, dass es sich so verhalten muss.

---

Ich habe mit *Ricin* mehrere vergleichende Versuche gemacht. Ebenso wie STILLMARK habe ich gefunden, dass dieses Gift bei allen möglichen (defibrinirten) Blutarten die Blutkörperchen zusammenzukleben scheint, und zwar bei Schafsblut ungefähr so stark wie Crotin, bei Rinder- und Schweineblut dagegen stärker. Bemerkenswerth ist die ungleiche Stärke der Ricinwirkung bei verschiedenen Blutarten. Am schwächsten wirkt es auf Schafsblut, am stärksten auf Tauben- und Meerschweinchenblut. Bei 2-procentigen Blutkochsalzmischungen waren die Wirkungsgrade des Ricins ungefähr die folgenden:

[1] Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in den von mir benutzten Crotonextrakten geringe Mengen von Gummi vorhanden sein gewesen können. Dass indessen diese etwa anwesenden kleinen Gummiqvantitäten von keinem Einfluss auf die Wirkung des Crotins gewesen sind, ist aus mehreren Gründen klar. So z. B. kann eine Gummilösung eine solche Wirkung, wie die im Versuche 19 besprochene, niemals hervorrufen.

| | Vollständige Wirkung. | Minimale Wirkung. |
|---|---|---|
| Bei Schafsblut | 1 : 4,000. | 1 : 10,000. |
| » Hühnerblut | 1 : 10,000. | 1 : 50,000. |
| » Hundeblut | 1 : 20,000. | 1 : 80,000. |
| » Menschenblut | 1 : 25,000. | 1 : 90,000. |
| » Katzenblut | 1 : 40,000. | 1 : 100,000. |
| » Kaninchenblut | 1 : 40,000. | 1 : 160,000. |
| » Schweineblut | 1 : 80,000. | 1 : 320,000. |
| » Taubenblut | 1 : 160,000. | |
| » Meerschweinchenblut | 1 : 160,000. | 1 : 600,000. |

Ganz kolossal stark ist somit die Wirkung des Ricins z. B. auf die Blutkörperchen des Meerschweinchens. Vergleichende Studien über die Giftigkeit des Ricins bei verschiedenen Thierarten habe ich nicht gemacht. Ich will nur daran erinnern, dass EHRLICH angiebt, dass das Ricin bei verschiedenen Thierarten sehr ungleich giftig ist. Am stärksten wirkte es auf Meerschweinchen. Mit 1 G. Ricin könnte man $1^1/_2$ Million Meerschweinchen tödten.

Ueber die Wirkungen des *Abrins* habe ich, ebenso wenig wie über die des Ricins, vollständige Untersuchungen gemacht. Auch das Abrin scheint bei allen möglichen (verdünnten) defibrinirten Blutsorten die Blutkörperchen zusammenzukleben, aber offenbar in verschiedenem Grade bei verschiedenen Blutsorten. Vergleicht man das, was oben über die Wirkungsintensität des Ricins mitgetheilt ist, mit den Angaben HELLIN's[1], so geht hervor, dass dieselbe Blutart, auf die das Ricin etwa sehr stark einwirkt, von Abrin verhältnismässig schwach beeinflusst werden kann, und umgekehrt. So z. B. wirkt das Abrin wohl am empfindlichsten auf Hundeblut, weniger stark auf Kaninchenblut. Schon dies spricht ja entschieden dafür, dass Abrin und Ricin, trotz der Ähnlichkeiten in ihrer Wirkungsart, nicht identisch sein können.

In den Samen von *Jatropha Curcas* L. hat ein anderer Schüler KOBERT's, SIEGEL, ein Toxalbumin, *Curcin* ge-

[1] L. c. S. 75.

nannt, nachgewiesen. Nach SIEGEL[1] besitzt das Curcin nicht die Fähigkeit, Blutkörperchen zusammenzukleben. Ich kann diese Angabe SIEGEL's bestätigen, wenigstens was die Wirkung auf defibrinirtes Blut anbelangt. Bei keinem von den Versuchen, die ich mit Curcin auf verschiedenen Blutarten angestellt habe, trat eine Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein. Die Aussage STILLMARK's in seiner oben citirten Arbeit (S. 150), dass eine aus Curcassamen bereitete Giftlösung auf Blutkochsalzmischung in der Weise des Ricins wirkte, scheint falsch zu sein.

Bemerkenswerth ist, dass, nach SIEGEL, das Curcin gegen chemische Reagenzien so empfindlich ist, dass es durch Ausfällen und Wiederauflösung immer zerstört wird (l. c. S. 20—22).

Ausgenommen die erwähnten Versuche an defibrinirtem Blute habe ich über Curcin keine Untersuchungen gemacht.

## Wirkung auf nicht defibrinirtes Blut.

### Versuch 35.

Drei Reagenzgläschen, mit resp. I, II und III bezeichnet, werden aufgestellt.

In I wird 1 Cc. dest. Wasser, in II 1 Cc. Wassercrotonextrakt, in III nichts gegossen. Hiernach wird die Arteria carotis communis eines *Schweinchens* freipräparirt, und mittelst einer in dieses Blutgefäss eingeführten Glaskanüle wird Blut direkt aus der Arterie in die erwähnten Reagenzgläschen, ungefähr 5 Cc. in jedes, geleitet. Hierbei werden die Proben etwas umgeschüttelt und alsdann beobachtet man, bei welcher Zeit die Fibrinkoagulation in den resp. Gläschen anfängt. Der Versuch wird bei Zimmertemperatur, ungefähr 20° C., gemacht. Die Zeit, welche

[1] SIEGEL, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.

verfliesst, bis die Koagulation in den verschiedenen Proben ihren Anfang nimmt, ersieht man aus nachstehender Tabelle.

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| | 1 Cc. dest. Wasser. | 1 Cc. Wasser-crotonextrakt. | Kein Zusatz. |
| | | Das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen tritt sofort ein, *ist aber offenbar bei weitem nicht so intensiv wie in defibrinirtem Schweineblute.* | |
| Die Fibringerinnung fängt an nach | $1^m\ 30^s$ | Die Probe wird bald bedeutend dunkler (bläulich) als die anderen Proben. $2^m$ | $4^m$ |

Die Fibringerinnung tritt sonach früher in der Probe mit dem Crotonextrakte, als in der Probe ohne Zusatz, ein; dass man aber hiervon nicht den Schluss ziehen darf, dass das Crotin das Eintreten der Fibringerinnung beschleunige, zeigt sich in der Probe mit dest. Wasser, wo die Gerinnung noch früher eintrat. Hat das Crotin hier eine Wirkung ausgeübt, so hat es ja vielmehr in einem geringen Masse dieselbe verspätet, da sie etwas später als in der Kontrollprobe mit Wasser eintrat.

### Versuch 36.

Mit nicht defibrinirtem Blute eines anderen *Schweinchens* wird ein ähnlicher Versuch auf dieselbe Weise, wie im vorigen Versuche gesagt ist, gemacht, allein anstatt des Wassercrotonextraktes wird ein neutraler Kochsalzcrotonextrakt benutzt.

Das Resultat dieses Versuches ersieht man aus folgender Tabelle.

| | I. | II. | III. | IV. |
|---|---|---|---|---|
| | 2 Cc. physiol. Kochsalzlösung. | 2 Cc. Kochsalzcrotonextrakt. | 2 Cc. dest. Wasser. | Kein Zusatz. |
| | | Ein schwaches Zusammenkleben der Blutkörperchen tritt sofort ein, wie im vorigen Versuche. | | |
| Die Fibringerinnung beginnt nach | $1^m$ | Die Probe wird bald viel dunkler als die Kontrollprobe. $2^m$ | $2^m$ | $5^m$ |

Auch hier tritt sonach die Fibringerinnung früher in der Probe mit dem Crotonextrakte als in der Probe ohne jeden Zusatz, ein, da dies aber auch in der Kontrollprobe mit physiol. Kochsalzlösung, und zwar sogar in höherem Grade, der Fall ist, so darf man natürlicherweise daraus nicht

den Schluss ziehen, dass das Crotin die Gerinnung beschleunigt habe. Hier, wie in dem vorigen Versuche, hat es dieselbe vielmehr verzögert.

### Versuch 37.

Auf nicht defibrinirtes *Hundeblut* wird ein Versuch auf dieselbe Weise mit einem neutralen Kochsalzcrotonextrakte gemacht.

| | I. | II. | III. | IV. |
|---|---|---|---|---|
| | 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung. | 1 Cc. Kochsalzcrotonextrakt. | 1 Cc. dest. Wasser. | Kein Zusatz. |
| | | Die rothen Blutkörperchen kleben nicht zusammen. Die Probe wird bald dunkler als die Kontrollproben. | | |
| Die Fibrinkoagulation fängt an nach | $2^m$ $30^s$ | $2^m$ $40^s$ | $3^m$ | $6^m$ |

Ebenfalls hier gilt, wie sich zeigt, dasselbe, was betreffend die Crotonextraktwirkung auf defibrinirtes Schweineblut gesagt ist.

### Versuch 38.

Aus der Arteria carotis communis eines *Kaninchens* leitet man auf dieselbe Weise Blut in vier Reagenzgläschen, 5 Cc. in jedes. Zu dreien dieser Gläschen sind vorher resp.

1 Cc. physiol. Kochsalzlösung, 1 Cc. Kochsalzcrotonextrakt und 1 Cc. dest. Wasser gesetzt worden; zu dem vierten Gläschen ist nichts zugesetzt worden.

| | I. | II. | III. | IV. |
|---|---|---|---|---|
| | 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung. | 1 Cc. Kochsalzcrotonextrakt. | 1 Cc. dest. Wasser. | Kein Zusatz. |
| | | *Zusammenkleben der Blutkörperchen entsteht sofort.* | | |
| Die Fibringerinnung fängt an nach | $4^m$ | $2^m$ | $3^m$ | $2^m\ 30^s$ |
| | | Der gebildete Blutkuchen ist bläulich und dunkler als in den anderen Proben und ein Theil der Blutkörperchen desselben wird aufgelöst. | | |

Wenn man diesen Versuch mit den nächst vorhergehenden vergleicht, so zeigt sich das merkwürdige Verhalten, dass hier sowohl der Crotonextrakt, wie die physiol. Kochsalzlösung und das dest. Wasser eine Wirkung auf die Fibringerinnung des Kaninchenblutes ausgeübt haben, welche

gerade das Gegentheil zu der Wirkung ist, welche diese Flüssigkeiten auf nicht defibrinirtes Schweine- und Hundeblut ausübten.

Der Versuch giebt uns aber noch einen unerwarteten Aufschluss, nämlich dass der *Crotonextrakt auch die Kaninchenblutkörperchen zusammenklebt, wenn er zu nicht defibrinirtem Blute gesetzt wird.*

Dieser, sowohl wie die vorhergehenden Versuche auf nicht defibrinirtes Blut, wurde bei einer Temperatur der Umgebung von ungefähr 20° C. gemacht. Niedrige Temperatur verzögert, wie bekannt, den Eintritt der Fibrinkoagulation. Bei niedriger Temperatur wurde folgender Versuch gemacht.

### Versuch 39.

Drei Reagenzgläschen, mit I, II und III bezeichnet, werden in ein Gefäss, das mit Schnee gefüllt ist, gesetzt; zu I wird 1 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, zu II 5 Cc. desselben Extraktes und zu III 5 Cc. physiol. Kochsalzlösung gesetzt.

Dann werden mittelst einer Glaskanüle 10 Cc. Blut in jedes der Reagenzgläschen aus der Arteria carotis communis eines *Kaninchens* geleitet.

Nach 3 oder 4 Minuten ist in Probe II und später auch in I wenigstens ein Theil der Blutkörperchen in kleine Klümpchen zusammengeklebt; nach 8 Minuten fängt in I und III die Fibrinkoagulation an, nach 12 Minuten ist die Probe III fest geronnen, I fast unverändert. Erst nach 50 Minuten ist auch die Probe II locker geronnen, und erst nach 1 Stunde 15 Minuten ist sie soweit koagulirt, dass man sie umkehren kann, ohne dass das Blut herausfliesst.

Die Proben mit dem Crotonextrakte werden ungefähr gleichzeitig mit der Fibringerinnung dunkler, bläulich; die Kontrollprobe verändert die Farbe nicht; die Proben I und II werden niemals so fest koagulirt, wie die Kontrollprobe.

Hier, wo der Versuch bei einer Umgebungstemperatur

von ungefähr 0° C. stattfand, wurde sonach die Fibringerinnung in derjenigen Probe, wo eine grosse Menge Gift zugesetzt war, bedeutend verspätet; in der Probe, wo sich eine verhältnismässig kleine Menge Gift vorfand, trat wohl keine Verzögerung, aber eine deutliche Abschwächung der Fibringerinnung ein.

Ferner sehen wir, dass auch hier die Blutkörperchen zusammenkleben, ehe die Fibrinkoagulation eintritt, aber diese Zusammenballung tritt hier einige Minuten später als bei dem Versuch, welcher bei gewöhnlicher Temperatur gemacht wurde, ein. Sie schien übrigens in dem bei gewöhnlicher Temperatur gemachten Versuche etwas intensiver zu sein.

Die zusammenklebende Wirkung des Giftes scheint also von niedriger Temperatur abgeschwächt oder verspätet zu werden. Wovon es abhängt, dass in diesem Versuche die Fibringerinnung (bei Anwendung einer grossen Menge Gift) verspätet wurde, während sie im vorigen Versuche früher als in den Kontrollproben eintrat, kann ich vorläufig nicht erklären.

Bei allen diesen Versuchen mit nicht defibrinirtem Blute wurde Blut von gesunden Thieren, die vorher weder mit Crotin noch mit einem anderen Stoffe vergiftet waren, benutzt. Die angewendeten Extrakte enthielten ungefähr 0,012 G. Crotin in 1 Cc. des Extraktes.

## Wirkung auf Serum.

### Versuch 40.

I. 4 Cc. *Menschen*blutserum + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,010 G. Crotin enthält: sofort eine schwache Trübung und später ein kleiner Niederschlag.

II. 1 Cc. Serum + 9 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 1 Cc. des Crotonextraktes: sofort keine Wirkung, später ein Niederschlag.

III. 1 Cc. Serum + 1 Cc. des Crotonextraktes: sogleich eine Trübung und später Niederschlag.

IV. 4 Cc. Serum + 1 Cc. eines Kochsalzricinusextraktes, der in 1 Cc. ungefähr 0,010 G. Ricin enthält: sofort eine deutliche Trübung und später Niederschlag.

V. 1 Cc. Serum + 9 Cc. physiol. Na Cl-Lösung + 1 Cc. des Ricinusextraktes: sofort keine deutliche Wirkung, aber später ein Niederschlag.

VI. 1 Cc. Serum + 0,1 Cc. des Crotonextraktes: keine Wirkung.

In Kontrollproben mit entsprechenden Mengen physiol. Na Cl-Lösung statt der Extrakte traten keine Niederschläge ein.

### Versuch 41.

I. 10 Cc. *Schweine*blutserum + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält.

II. 5 Cc. Serum + 1 Cc. des Crotonextraktes.

III. und IV. Kontrollproben mit 1 Cc. physiol. Na Cl-Lösung statt des Extraktes.

In I und II tritt bald eine Trübung ein, nach ein paar Stunden ein weisser, flockiger Niederschlag, in III und IV keine Wirkungen.

### Versuch 42.

Wie Versuch 41, aber mit *Pferde*serum: die Resultate ungefähr die gleichen wie in Versuch 41.

### Versuch 43.

Wie in den nächstvorigen Versuchen, aber mit *Kaninchen*serum: die Resultate ungefähr dieselben.

Aus diesen Versuchen (40—43) geht also hervor, dass, wenn zu Blutserum (von Mensch, Schwein, Pferde oder Ka-

ninchen) Crotonextrakt[1] (oder Ricinusextrakt) in nicht zu kleiner Menge gesetzt wird, bald eine Trübung entsteht. Nun aber wissen wir aus dem Vorigen (siehe S. 24), dass, wenn man zu einem solchen Extrakte (auch einem neutralen) ein beliebiges Alkali setzt, so erhält man immer eine mehr oder weniger reichliche Trübung oder Niederschlag, und folglich dürften solche auch entstehen können, wenn man einen derartigen Extrakt mit einem alkalisch reagirenden Blutserum mischt, ohne dass die Entstehung einer solchen Trübung oder eines solchen Niederschlages auf eine spezifische Wirkung des Crotins auf das Blutserum zu deuten braucht. Wenn man, ehe sie gemischt werden, nicht nur den Crotonextrakt, sondern auch das Serum genau neutralisirt, so erhält man nicht sofort eine Trübung, erst nach einigen Stunden kann man da eine solche sehen. Nach dieser Zeit aber entsteht auch in einer Kontrollprobe von Serum, wo man nichts zugesetzt hat, eine Trübung.

Die angeführten Versuche scheinen mir daher nicht zu erweisen, dass Crotin eine eigenthümliche Wirkung auf Blutserum hat.

## Wirkung auf rothe Blutkörperchen.

Wir haben in dem Vorigen die Wirkung des Crotonextraktes auf die rothen Blutkörperchen *in defibrinirtem Blut* kennen gelernt. Es war nun von Intresse zu sehen, ob der Extrakt dieselbe Wirkung auf die Blutkörperchen bei Nichtvorhandensein von Serum hatte.

### Versuch 44.

49 Cc. physiol. Kochsalzlösung + 1 Cc. Blutkörperchen aus *Menschenblute*.

[1] Natürlicherweise habe ich bei allen diesen Versuchen, wie überall, wo es nicht anders angegeben ist, einen *neutralen* Extrakt angewandt.

I. 25 Cc. dieser Mischung + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,009 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. derselben Mischung + 4 Cc. des Extraktes.
III. und IV. Kontrollprobe mit physiol. Kochsalzlösung anstatt des Extraktes.

Nach ein paar Stunden ist die Probe II etwas bläulich, venös, nimmt aber bei Umschütteln ihre arterielle Farbe wieder an. Die Blutkörperchen zeigen bei mikroskopischer Untersuchung auch dieselben Veränderungen, wie bei Versuch 3 besprochen sind.

### Versuch 45.

Zu einer Mischung von 2 Cc. Kalbsblutkörperchen und 98 Cc. physiol. Kochsalzlösung verhält sich das Crotin auf ungefähr dieselbe Weise wie zu einer entsprechenden Mischung defibrinirten Kalbsblutes und einer physiol. Kochsalzlösung. Ein sehr geringer Theil der Blutkörperchen wird bei Zusatz grosser Giftmengen nach einigen Stunden aufgelöst.

### Versuch 46.

99 Cc. physiol. Kochsalzlösung + 1 Cc. Blutkörperchen des in Versuch 17 erwähnten, 3 Mal vergifteten Schweinchens.

I. 25 Cc. dieser Mischung + 1 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält.
II. 25 Cc. dieser Mischung + 0,5 Cc. des Extraktes.
III. 25 Cc. » » + 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung.

Beinahe sofort sind in I und II Klümpchen von zusammengeklebten oder zusammengeschmolzenen Blutkörperchen zu sehen. Nach 2 Stunden werden alle Proben filtrirt, wobei I und II ein vollkommen klares Filtrat geben, die Kontrollprobe geht unverändert hindurch.

Hier scheint sonach das Crotin etwas stärker als auf

defibrinirtes Blut desselben Thieres zu wirken, da ja ein vollkommen klares Filtrat bei Verdünnung 1 : 4166 erhalten wird.

---

Aus den Versuchen 44—46 haben wir uns nun Gewissheit verschafft, dass der Crotonextrakt auf dieselbe Weise auf die verschiedenen Arten von Blutkörperchen wirkt, auch wenn Serum nicht dabei ist. Der Versuch 46 deutet darauf, dass die Wirkung sogar eine stärkere sein kann, als bei Vorhandensein von Serum.

Durch andere Versuche habe ich mich überzeugt, dass die zusammenklebende Wirkung des Crotins und Ricins auf Blutkörperchen einiger Blutarten eine grössere ist, wenn diese Körperchen in fast serumfreier Kochsalzlösung, als wenn sie in Serum suspendirt sind[1]. Wie aus dem Folgenden hervorgeht, hängt dies davon ab, dass das Serum solcher Blutarten eine antitoxische, eine »anticrotinische» bezw. »antiricinische» Wirkung hat.

## Wirkung auf Stroma der rothen Blutkörperchen.

### Versuch 47.

I. In 10 Cc. physiol. Kochsalzlösung wird 1 Cc. *Schweine*-blutkörperchenstromata suspendirt; zu dieser Mischung, die eine fast milchähnliche Flüssigkeit bildet, werden 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes zugesetzt, der in 1 Cc. 0,013 G. Crotin enthält.

II. Zu einer solchen Menge einer derartigen Mischung wird 1 Cc. des Extraktes zugesetzt.

III. Kontrollprobe ohne Extrakt.

In I und II treten nach einigen Minuten deutliche, weisse Flocken ein, die allmählich einen Niederschlag bil-

[1] So z. B. wirkt Ricin doppelt so stark auf Menschenblutkörperchen, wenn sie in serumfreier physiol. Kochsalzlösung als wenn sie in ihrem Serum suspendirt sind.

den. In III bildet sich erst viel später ein kleiner Bodensatz von den vorher suspendirten Stromata. Die erwähnten Flocken bestehen, wie es scheint, aus zusammengeballten Stromata.

### Versuch 48.

I. 10 Cc. physiol. Kochsalzlösung + 4 Cc. derselben Stromata wie im vorigen Versuche + 2 Cc. desselben Extraktes wie im vorigen Versuche.
II. 10 Cc. der Kochsalzlösung + 4 Cc. derselben Stromata + 1 Cc. des Extraktes.
III. 10 Cc. » + 4 Cc. der Stromata + 0,5 Cc. des Extraktes.
IV. 10 Cc. » + 4 Cc. der Stromata + 0,1 Cc. des Extraktes.
V. 10 Cc. » + 4 Cc. der Stromata.

In I und II treten fast sogleich deutliche, weisse Flokken auf, in III etwas später, in IV nach 10 Minuten. In V sinken die suspendirten Stromata erst später zum Boden des Reagenzgläschens.

### Versuch 49.

I. 9 Cc. physiol. Kochsalzlösung + 1 Cc. *Rinder*blutkörperchenstromata + 1 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 g. Crotin enthält.
II. 9 Cc. der Kochsalzlösung + 1 Cc. derselben Stromata + 1 Cc. eines Ricinusextraktes, der in 1 Cc. 0,006 G. Ricin enthält.
III. 9 Cc. der Kochsalzlösung + 1 Cc. derselben Stromata.

In I sieht man nach einer halben Stunde deutliche, weisse Flocken, die allmählich zum Boden des Gläschens sinken, doch aber lange nicht in so reichlicher Menge, wie in II, wo fast sofort dergleichen Flocken in reichlicher

Menge entstehen und bald zum Boden sinken. In III sind keine deutlichen Flocken zu sehen.

Ebenso wie der Crotonextrakt die rothen Blutkörperchen bei Schweinen u. s. w. zusammenklebt, so scheint er ebenfalls die Stromata dieser Blutkörperchen zu weissen Flocken zusammenzukleben, die bald zum Boden des Reagenzglächens sinken.

Offenbar wirkt also das Crotin auf die Stromata dieser Blutkörperchen.

Um eine etwas genauere Kenntniss zu erhalten, worin diese Einwirkung des Crotins besteht, wird folgender Versuch gemacht.

### Versuch 50.

100 Cc. defibrinirten Schweineblutes werden in zwei Centrifugcylinder gleich vertheilt und centrifugirt, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben; das Serum wird hernach mittels einer Pipette aus den beiden Glascylindern entfernt und durch eine ebenso grosse Menge physiol. Kochsalzlösung ersetzt; nach Umrührung werden die Proben von Neuem centrifugirt, wonach die Flüssigkeit entfernt und wiederum durch gleichgrosse, neue Volumina physiol. Kochsalzlösung ersetzt wird. Nach Umrührung wird der einen Probe 1 Cc. neutralen Kochsalzcrotonextraktes zugesetzt; Zusammenkleben oder Zusammenschmelzen der rothen Blutkörperchen tritt sofort ein. Die Proben werden von Neuem centrifugirt [1], wonach die kochsalzhaltige Flüssigkeit aus den beiden Proben so vollständig wie möglich entfernt wird.

Die zurückbleibende, aus zusammengeklebten oder zusammengeschmolzenen Blutkörperchen bestehende Masse in der vergifteten Probe bildet eine zusammenhängende, kleb-

[1] Die hierbei erhaltene kochsalzhaltige Flüssigkeit, welche ja Crotin in nachweisbarer Menge enthalten soll, wird auf defibrinirtes Schweine- und Kaninchenblut geprüft: sie wirkt deutlich auf beide, *das Crotin scheint nicht geschwächt worden zu sein.*

rige, glänzende, schwarzrothe Masse, die ihrem Aussehen nach ziemlich viel einem durch Fibringerinnung entstandenen Blutkuchen gleicht. Diese Masse [1] löst sich vollständig in alkalischer Flüssigkeit zu einer dickfliessenden Flüssigkeit, löst sich aber gar nicht in 10 %-iger Kochsalzlösung, wenigstens nicht sogleich; in dest. Wasser löst sie sich theilweise, ein Theil aber bleibt ungelöst in Form von äusserst kleinen, schwach rothgefärbten Klümpchen zurück, welche, nach mikroskopischer Untersuchung zu urtheilen, wahrscheinlich aus zusammengeklebten, bezw. zusammengeschmolzenen Blutkörperchenstromata bestehen, die durch Behandlung mit dest. Wasser zum grössten Theile von dem Oxihämoglobin befreit worden sind, ohne dass sie hierbei in erheblichem Grade angeschwollen sind.

Wenn man eine kleine Probe der Blutkörperchenmasse in dem anderen Cylinder, zu welchem kein Crotin hinzugesetzt worden ist, auf dieselbe Weise mit dest. Wasser, behandelt, schwellen die Blutkörperchenstromata so äusserst stark an, dass sie dem unbewaffnetem Auge wie gelöst erscheinen und unter dem Mikroskope nicht länger deutliche Konturen zeigen.

Es ist demnach deutlich, dass die Blutkörperchenstromata durch die Einwirkung des Giftes einer Veränderung unterworfen sind; sie schwellen nicht mehr im Wasser, wie die normalen Blutkörperchen, und es liegt nahe zu vermuthen, dass diese Veränderung darin besteht, dass ein in der Stromata befindlicher Eiweisskörper in einen anderen, schwerlöslichen, klebrigen Eiweisskörper übergegangen ist.

Um ein wenig mehr Gewissheit hierüber zu erlangen, verfuhr ich auf folgende Weise.

Die beiden durch Centrifugirung erhaltenen Blutkörperchenmassen werden mit dem fünffachen Volumen dest. Was-

[1] Eine kleine Probe dieser Masse wird mit dest. Wasser behandelt. Hierbei wird der Blutfarbstoff, der Oxihämoglobinspektrum giebt, gelöst.

ser behandelt. Hierbei scheinen, wie gewöhnlich, die nicht mit Crotin behandelten Blutkörperchen sich vollständig zu lösen, man bekommt eine, wie es scheint, vollkommen klare, intensiv rothgefärbte Flüssigkeit. Die mit Crotonextrakt behandelte Probe scheint sich dagegen nur theilweise zu lösen: das Oxihämoglobin wird gelöst, die Stromata verbleiben ungelöst, kaum angeschwollen und machen, dass die intensiv rothgefärbte Flüssigkeit stark trüb verbleibt. Beide Proben bleiben dann während 24 Stunden an einer kalten Stelle stehen. Nach dieser Zeit hat sich in der crotinfreien Probe nur ein sehr geringer, weisser Bodensatz (von Leukocyten) gebildet, im Uebrigen ist diese Probe noch immer klar; in der anderen Probe hat sich dagegen eine sehr reichliche röthliche Masse abgesetzt, sie nimmt ungefähr die Hälfte der Probe ein; die oberhalb derselben liegende, jetzt dunkelrothe Flüssigkeit ist beinahe klar; diese wird mittels einer Pipette entfernt und durch eine neue Quantität dest. Wassers ersetzt, wonach beide Proben centrifugirt werden. Hierbei setzen sich in der crotinfreien Probe nur die Leukocyten ab, während sich in der mit Crotin behandelten sehr bald eine röthliche Masse absetzt, welche ein fast ebenso grosses Volumen einnimmt, wie die ursprüngliche, mit Crotin behandelte Blutkörperchenmasse vor der Behandlung mit Wasser einnahm. Durch wiederholte Behandlung mit dest. Wasser und Centrifugirung kann die röthliche Masse fast vollständig von Hämoglobin befreit werden und bildet dann eine *fast rein weisse, klebrige Masse*.

Diese Masse, die in Wasser unlöslich ist, löst sich dagegen sofort nach Zusatz von Alkali bis zu deutlich alkalischer Reaktion, aus dieser Lösung kann sie wenigstens theilweise durch Neutralisirung wieder ausgefällt werden; sie löst sich auch sofort in Salzsäure von 0,1 % und diese saure Lösung kann mit recht viel Wasser verdünnt und auch *fast* vollständig neutralisirt werden, ohne dass ein Niederschlag entsteht. In einer solchen, schwach sauren Lösung bekommt man Niederschläge mit eiweissfällenden

Reagenzien, z. B. Phosphorwolframsäure, Ferrocyankalium und Essigsäure, Salpetersäure und Alkohol. Der mit Alkohol erhaltene Niederschlag ist doch keineswegs so reichlich, wie die mit den anderen erwähnten Reagenzien erhaltenen Niederschläge. Nach Kochen und Zusatz einer kleinen Menge Essigsäure wird auch ein Niederschlag erhalten, dieser ist aber verhältnissmässig unbedeutend. Die schwach saure Lösung ergiebt ebenfalls die MILLON'sche Reaktion, wie auch Xanthoproteinsäurereaktion, dagegen aber *keine deutliche Biuretreaktion*. Die klebrige Masse scheint in physiol. Kochsalzlösung vollständig unlöslich zu sein sowie auch in 10 %-iger Kochsalzlösung, dagegen aber löst sie sich, wenigstens theilweise, in einer gesättigten Salpeterlösung, wenn auch sehr langsam. Sie hat also gewissermassen Aehnlichkeit mit Fibrin, scheint aber nicht identisch damit zu sein[1].

Sie ist dagegen wahrscheinlich identisch mit dem, was LANDOIS »Stromafibrin» nennt. LANDOIS[2] fand, dass, wenn man defibrinirtes Blut einer Thierart mit Serum einer anderen mischt, so können die Blutkörperchen zusammenkleben, wonach das Hämoglobin gelöst werden kann und verklebte Stromatamassen zurückbleiben, aus den sich eine dem Faserstoffe ähnliche Masse bildet, die er mit dem Namen Stromafibrin belegt. Um zu sehen, ob das Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen, das unter den von LANDOIS angegebenen Bedingungen sich vollziehen sollte, auf dieselbe Weise erscheint wie ein Zusammenkleben unter Einwirkung von Crotin, wird folgender Versuch gemacht.

---

[1] Vergleiche HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, dritte Auflage, S. 101.

[2] LANDOIS, die Transfusion des Blutes (Leipzig 1875), S. 160 und 161.

### Versuch 51.

I. 5 Cc. einer 3 %-igen Kaninchenblutmischung werden mit 2,5 Cc. Schweineblutserum versetzt.

II. 5 Cc. derselben Mischung werden mit 2,5 Cc. physiol. Kochsalzlösung versetzt.

III. 5 Cc. derselben Mischung werden ohne einen Zusatz aufgestellt.

In keiner der Proben zeigt sich sofort eine Veränderung, aber nach etwa einer halben Stunde scheint in I ein Theil der Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen zusammengeklebt worden zu sein, die allmählich sinken und sich auf dem Boden des Reagenzgläschens sammeln, und nach einigen Stunden bilden sie daselbst einen zusammenhängenden, braunrothen, etwas zähen Klumpen, der beim Umschütteln zum grösseren Theil zusammenhängt.

Die Proben II und III verhalten sich normal.

Die beschriebene Veränderung in der Probe I tritt auf dieselbe Weise ein, auch wenn man dieselbe mit Oel[1] bedeckt, und dasselbe ist der Fall, auch wenn man sie mit Crotonextrakt versetzt.

Auch hier kleben oder schmelzen demnach die Blutkörperchen zu kleinen Klümpchen zusammen, die bald auf den Boden des Gefässes sinken und daselbst einen dunkelfarbigen Klumpen bilden, der, mit dest. Wasser behandelt, Oxihämoglobin an dasselbe abgiebt.

Es ist also eine Erscheinung, vollkommen analog mit der, welche bei Einwirkung von Crotin auf z. B. defibrinirtes Schweineblut eintritt. Und dies spricht wenigstens nicht dagegen, dass das durch die Einwirkung des Crotins entstandene Produkt mit LANDOIS' Stromafibrin identisch sein kann.

Die in Frage stehende, durch Crotin gebildete Stromamasse enthält vermuthlich mehrere Stoffe, vielleicht mehrere Eiweisskörper. Eine vollständige chemische Untersuchung

[1] Vergleiche das Folgende, S. 90—94.

derselben wäre wünschenswerth. Dieselbe sollte natürlicherweise mit einer vergleichenden chemischen Analyse von normalen Blutkörperchenstromata desselben Thieres verbunden sein.

Indessen dürfte man schon aus dem Versuche 50 folgenden Schluss ziehen können: *durch die Einwirkung des Crotins auf die Stromata der Blutkörperchen (von Schweinen etc.) wird wahrscheinlich in diesen Stromata, unter Vernichtung der Struktur der Blutkörperchen, ein schwerlöslicher, sehr klebriger Eiweisskörper gebildet, und dies ist die Ursache, dass die betreffenden Blutkörperchen zusammengeklebt werden.* Wir werden weiter unten sehen, dass das Crotin die Fähigkeit besitzt, das Kasein der Milch zu koaguliren, und wahrscheinlich ist auch das unter Einwirkung des Crotins gebildete »Stromafibrin» als ein Koagulationsprodukt anzusehen.

## Wirkung auf eine Blutkörperchenlösung.

### Versuch 52.

Eine kleine Quantität defibrinirten *Schweine*blutes wird mit einer passenden Menge dest. Wassers behandelt, bis eine dem Aussehen nach klare, lackfarbige Lösung erhalten wird; dann werden einige Tropfen eines neutralen Crotonextraktes zugesetzt: ein flockiger, röthlicher Niederschlag tritt fast sofort ein.

Offenbar *werden die stark angeschwollenen Blutkörperchenstromata unter Einwirkung des Crotins ausgeschieden.* Dieser Niederschlag kann abfiltrirt werden und man bekommt dann ein vollkommen klares Filtrat von derselben Farbe wie die Blutkörperlösung vor dem Zusatz von Crotin; *das Filtrat giebt ein deutliches Oxihämoglobinspektrum.* Setzt man zu dieser Oxihämoglobinlösung noch mehr Crotonextrakt hinzu, *so tritt doch keine deutliche Veränderung ein,* wenigstens nicht in einigen Stunden.

Dieser Versuch zeigt uns zwei interessante Sachen;

erstens dass in einer gewöhnlichen Wasserlösung von defibrinirtem Schweineblut die äusserst stark angeschwollenen *Stromata vom Crotin wieder ausgefällt oder ausgeschieden werden,* und zweitens, dass *dieses Gift keine Wirkung auf eine Lösung von Schweineoxihämoglobin* ausübt, wenigstens nicht innerhalb einiger Stunden.

Damit ist wohl nicht gesagt, dass der Crotonextrakt nicht möglicherweise eine Einwirkung auf das Oxihämoglobin, wie dieses in den Blutkörperchen vorkommt, haben könne. Dass der Blutfarbstoff in Form von Oxihämoglobin in den Klümpchen zusammengeklebter oder zusammengeschmolzener Blutkörperchen, die durch Einwirkung des Crotins entstehen, vorkommt, haben wir schon gesehen, das Gift kann aber möglicherweise den normalen Zusammanhang zwischen dem Hämoglobin und den Blutkörperchenstromata stören. Man könnte sich auch die Möglichkeit denken, dass in dem mit Crotin behandelten Blut der Sauerstoff fester als im normalen Blut gebunden sei, so dass der Blutfarbstoff aus dieser Ursache seine Funktion nicht auf normale Weise ausüben könne. Dass indessen der Gasgehalt in defibrinirtem Blute jedoch nicht durch Einwirkung des Crotonextraktes verändert wird, geht aus folgendem Versuche hervor.

## Wirkung auf den Gasgehalt im defibrinirten Blute.

### Versuch 53.

Ein circa 32 Cc. haltender Recipient einer LUDWIG'schen Gaspumpe wird mit Quecksilber gefüllt und die umgebende Lufttemperatur abgelesen. Nach genauem Trocknen wird der Recipient nebst dem darin eingeschlossenen Quecksilber gewogen. Dann wird unter Quecksilber in den Recipienten gut arterilisirtes, frisches, defibrinirtes Schweineblut eingeführt, bis dieses das Quecksilber fast vollständig

ausgedrängt und den Recipienten bis an den Hahn gefüllt hat. Hierauf wird der Recipient von Neuem, mit dem darin befindlichen Blute, gewogen.

Dann wird ein anderer ähnlicher Recipient auf dieselbe Weise mit Quecksilber und dann mit dem eben erwähnten Blute gefüllt. Ehe aber der mit Quecksilber gefüllte Recipient gewogen wird, wird in denselben mittels eine am Ende gebeugten Glasspitze circa 1 Cc. neutralen, frisch bereiteten Kochsalzcrotonextraktes unter Quecksilber eingeführt [1].

Hierauf wird der erste Recipient, welcher Blut, aber keinen Crotonextrakt enthält, in Verbindung mit der LUDWIG'schen Pumpe gesetzt, und die Gase werden auf gewöhnliche Weise vollständig ausgepumpt, erst bei Zimmertemperatur und dann unter Erwärmung und Kochen, welches dadurch erzielt wird, dass man den Recipienten mit Wasser von ungefähr 40° C. umgiebt.

Die ausgepumpten Gase werden auf gewöhnliche Weise unter Quecksilber in einem verschliessbaren Glasbehälter aufgefangen.

Sodann werden auf dieselbe Weise aus dem anderen, mit Blut *und* Crotonextrakt gefüllten Recipienten die Gase vollständig ausgepumpt und in einem anderen ähnlichen Behälter aufgesammelt.

Die erhaltenen Gase werden dann mittels des PETTERSON'schen, von BOHR modifizirten Apparates analysirt. Dieser ausgezeichnete Apparat ist neuerdings von TOBIESEN beschrieben worden. Siehe HOLMGREN, Skandinavisches Archiv für Physiologie, 6. Band (1895), S. 277—282. Bei der Analysirung verfährt man genau so wie l. c. angegeben ist [2].

[1] Das spezifische Gewicht des Extraktes wird als dasselbe wie das des Blutes angenommen.

[2] Für die ausgezeichnete Hilfe, die mir bei Ausführung dieser Analyse und mehrerer anderen Versuche von dem ersten Assistenten an dem Pharmakologischen Institut zu Strassburg Herrn Dr. JACOBJ zu Theil wurde, bitte ich hiermit ihm meinen besten Dank aussprechen zu dürfen.

Nach vorgenommener Ausrechnung zeigt es sich nun, dass das Blut, welches nicht mit Crotonextrakt versetzt war, auf 100 Cc. Blut 23 Cc. Sauerstoffgas enthält[1], und dass dasjenige, welches vor dem Auspumpen mit dergleichen Extrakt versetzt war, auf dieselbe Menge Blut 22 Cc. Sauerstoffgas enthält[1]. Der Unterschied, 1 Cc., ist offenbar nicht grösser, als dass derselbe unvermeidlichen Fehlern sicher zuzuschreiben ist.

Auch die Mengen des Stickstoffes und der Kohlensäure sind in den beiden Proben ungefähr gleich.

Es ist also klar, dass *der Crotonextrakt nicht vermag, die im Oxihämoglobin des defibrinirten Schweineblutes befindliche Menge dissocierbaren Sauerstoffes sei es zu vermehren oder zu vermindern oder denselben fest zu binden.*

## Die Bedeutung des Sauerstoffes bei Einwirkung des Crotonextraktes auf das Blut.

Beim Auspumpen der im Versuch 53 beschriebenen Blutprobe, welche mit Crotonextrakt versetzt war, konnte man nicht deutlich wahrnehmen, ob bei dem im Recipienten befindlichen Blut die rothen Blutkörperchen zusammengeklebt waren oder nicht. Das Letztere schien wahrscheinlicher.

Uebrigens war es immer auffallend, dass bei den Prüfungen der Wirkung der Crotonextrakte auf Blut in Reagenzgläschen die Wirkung fast immer zuerst in den obersten Schichten der Probe, die in unmittelbarer Berührung mit der Luft waren, eintrat.

Es erschien daher wünschenswerth zu erforschen zu suchen, ob möglicherweise die Anwesenheit von Sauerstoff (in grösserer Menge) nothwendig oder wenigstens günstig sei, damit das Crotin seine charakteristische Wirkung auf Schweineblut etc. ausüben könne. Zu diesem Zwecke wurde anfänglich folgender Versuch gemacht.

---

[1] Bei 0° C. und 760 Mm. Druck.

### Versuch 54.

Ein Recipient einer LUDWIG'schen Gaspumpe wurde mit defibrinirtem, frischem Schweineblut gefüllt und sodann die Gase auf übliche Weise vollständig aus demselben ausgepumpt. Das von den Gasen befreite Blut wurde alsdann in 3 gleiche Theile, die sofort in 3 kleine Glaskolben gegossen wurden, getheilt, wonach in einen derselben Sauerstoffgas, in den anderen Kohlensäuregas und in den dritten nichts eingeleitet wurde. Sobald dies gemacht war, wurde zu jeder dieser Proben eine gleich grosse Menge (nur einige Tropfen) eines neutralen Kochsalzcrotonextraktes hinzugesetzt. Hierbei zeigte sich sofort in allen drei Proben die charakteristische Wirkung des Crotins, *die Wirkung aber in der Probe, in welche Sauerstoffgas eingeleitet worden war, war offenbar viel stärker als in den beiden anderen Proben*, und von diesen letzteren zeigte die mit Kohlensäuregas eine etwas schwächere Wirkung, als die Probe, in welche kein Gas eingeleitet worden war.

Aus diesem Versuche geht unzweifelhaft hervor, dass *die Anwesenheit einer grösseren Menge Sauerstoff das Entstehen der charakteristischen Wirkung des Crotins auf Schweineblutkörperchen begünstigt.*

Da indessen der Sauerstoff auf diese Weise nicht vollständig von einer der Proben ausgeschlossen war, zeigt natürlicherweise dieser Versuch nicht, ob etwa eine *vollständige* Abwesenheit des Sauerstoffgases die Wirkung des Crotins ganz unmöglich macht. Mit der Absicht dies zu erforschen zu versuchen wird nun folgender Versuch gemacht.

### Versuch 55.

Aus einem Glasrohr wird ein kleiner, etwa 2 Kubikcentimeter haltender, sehr dünnwandiger Glasballon geformt und nach einer Seite hin zu einem feinen, offenen Röhrchen ausgezogen. Dieser Glasballon wird mit der

Mündung des Röhrchens nach unten in einen Becher mit Kochsalzcrotonextrakt gestellt und das Ganze wird dann unter den Recipienten einer Luftpumpe gebracht. Die Luft wird so vollständig wie möglich aus dem Crotonextrakte und aus dem in denselben gestellten Glasballon gepumpt, wonach durch Wiedereinleitung von Luft in den Recipienten die Flüssigkeit in den Ballon gepresst wird. Die Pumpe schliesst indessen nicht ganz und es ist unmöglich, die Luft *vollständig* zu entfernen und den Ballon mit gasfreiem Extrakt zu füllen. Der Ballon wird indessen herausgenommen, ohne dass mehr Luft in denselben kommen darf, das Röhrchen wird zugeschmolzen und der Ballon in eine Gaswaschflasche gelegt, die zur Hälfte mit defibrinirtem, frischem Schweineblut gefüllt ist.

Die Waschflasche wird durch Kautschukschläuche in Verbindung mit zwei anderen derartigen Waschflaschen, von welchen die eine mit einem Wasserstoffgasapparat in Verbindung steht, gesetzt. Mittels Klemmen, welche an den Schläuchen angebracht werden, kann man, wenn man will, Gas oder Luft vollständig von der Flasche, welche Blut enthält, absperren. Das Wasserstoffgas wird nun während ein paar Stunden durch das Blut geleitet, bis alles Sauerstoffgas aus demselben für ausgetrieben angesehen werden kann, wonach die Klemmen zugeschraubt werden, so dass weder Gas noch Luft eindringen können. Der Glaskolben mit dem Blute wird geschüttelt, bis der Glasballon zerbricht und der Inhalt desselben sich mit dem Blute mischt: eine deutliche, wenn auch nicht starke Wirkung tritt fast sofort ein. Da indessen, wie erwähnt, es unmöglich war zu verhindern, dass etwas Luft mit in den Glasballon kam, kann man natürlicherweise aus diesem Versuche nicht schliessen, ob möglicherweise eine vollständige Abwesenheit von Sauerstoffgas die Einwirkung des Crotins auf defibrinirtes Blut unmöglich mache.

Folgende drei Versuche erweisen indessen, dass freier Luftzutritt die Wirkung des Crotins auf defibrinirtes Blut befördert.

### Versuch 56.

In vier Reagenzgläschen werden folgende Proben aufgestellt.

I. 5 Cc. einer 3 %-igen *Kaninchen*blutmischung + 1 Cc. Wassercrotonextrakt; die Flüssigkeit wird mit einer Schicht Olivenöl bedeckt, um die Luft abzusperren zu suchen.

II. 5 Cc. derselben Mischung ohne Crotonextrakt; wird auf dieselbe Weise mit Oel bedeckt.

III. 5 Cc. derselben Mischung + 1 Cc. Crotonextrakt; wird nicht mit Oel bedeckt.

IV. 5 Cc. derselben Mischung ohne Crotonextrakt; wird nicht mit Oel bedeckt.

Nach einer halben Stunde ist in den Proben I und III ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst, und zwar, wie es scheint, in beiden Proben gleichermassen und beide ergeben noch Oxihämoglobinspektrum. In II und IV ist noch keine Veränderung eingetreten. Nach anderthalb Stunden ist die Auflösung der Blutkörperchen in I und III bedeutend fortgeschritten, so dass jetzt der grösste Theil gelöst zu sein scheint; beide diese Proben sind nun deutlich blauroth *und I ist stärker blaugefärbt als III;* beide enthalten doch noch Oxihämoglobin; in den beiden anderen Proben ist noch keine deutliche Veränderung eingetreten. Nach 12 Stunden werden alle Proben von Neuem untersucht. In den beiden crotinführenden Proben sind nun die Blutkörperchen vollständig gelöst, beide Proben sind intensiv rothblau und geben Hämoglobin-, nicht Oxihämoglobinspektrum.

In den beiden resp. Kontrollproben ist keine andere Veränderung eingetreten, als dass die Blutkörperchen nun gegen den Boden der Gläschen gesunken sind; sie haben noch dieselbe rothe Farbe wie vorher und geben Oxihämoglobinspektrum.

### Versuch 57.

I. 5 Cc. einer 3 %-igen *Schweine*blutmischung werden in ein Reagenzgläschen gegossen und mit einer Schicht Olivenöl bedeckt.

II. 5 Cc. derselben Mischung in einem anderen Reagenzgläschen werden nicht mit Oel bedeckt.

Mit Hilfe einer Pipette setzt man dann zu jeder der Proben 0,5 Cc. Wassercrotonextrakt zu: in der Probe II sofort die gewöhnliche Wirkung, in I nicht sogleich eine Wirkung, erst nach einigen Minuten erscheinen hier kleine Klümpchen von zusammengeklebten Blutkörperchen, welche sodann allmählich zu Boden sinken. *Die Wirkung tritt hier also später ein und bleibt viel unvollständiger als in der Probe II,* wo die Luft freien Zutritt hat.

## Die antitoxische Wirkung des Serums und des Plasmas.

Der vorher beschriebene Versuch 15 zeigte, dass Ricin keine bemerkbare Wirkung auf defibrinirtes Schafsblut, welches nicht verdünnt war, bewirkte, dagegen aber seine gewöhnliche, charakteristische Wirkung auch auf dieses Blut geltend machte, sobald das Blut bis zu einem gewissen Grade verdünnt worden war.

Dieses etwas eigenthümliche Verhalten führte mich auf den Gedanken, dass das Serum des Schafsblutes möglicherweise der zerstörenden Einwirkung des Giftes auf die Blutkörperchen desselben entgegenarbeite, und dass diese antitoxische Wirkung des Serums aufgehoben werde, sobald dasselbe durch Zusatz physiol. Kochsalzlösung hinreichend verdünnt worden sei.

Diese Vermuthung wurde durch folgenden Versuch bestätigt.

### Versuch 58.

50 Cc. Schafsblut werden während mehrerer Stunden, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben, centrifugirt. Man erhält dabei ungefähr 5 Theile Blutkörperchenmasse und 6 Theile vollkommen klares Serum. 5 Cc. der erhaltenen Blutkörperchenmasse werden mit 6 Cc. physiol. Kochsalzlösung versetzt, wobei man eine Mischung erhält, welche dem Aussehen nach vollkommen dem nicht centrifugirten Blute gleicht.

Auf diese Mischung, wo der grösste Theil des Serums durch physiol. Kochsalzlösung ersetzt worden ist, *übt das Ricin augenblicklich seine charakteristische Wirkung aus,* und zwar in sehr hohem Grade.

Hiermit war dargethan, dass ein Blutserum der zerstörenden Einwirkung, welche das Gift sonst auf die rothen Blutkörperchen desselben Bluthes haben kann, entgegenwirken kann.

Natürlicherweise wurde es jetzt von Interesse zu sehen, ob ein Blutserum auch auf Crotin eine solche antitoxische Wirkung haben könne. Um dies zu ermitteln wird eine Reihe von Versuchen gemacht, von welchen ich die folgenden anführe.

### Versuch 59

5 Cc. einer 3 $^0/_0$-igen *Schweine*blutmischung werden mit einigen Tropfen Crotonextrakt versetzt, so dass eine deutliche Wirkung beinahe sofort eintritt. Dann wird die Probe filtrirt und das erhaltene klare Filtrat wird zu einer anderen Probe von 5 Cc. derselben Blutmischung gesetzt: *keine Wirkung tritt sofort ein, nicht einmal nach einer Stunde;* erst mehrere Stunden später kann man eine schwache Wirkung beobachten.

Der Rückstand, der auf dem Filtrum erhalten wurde, und welcher natürlicherweise aus zusammengeklebten rothen Blutkörperchen besteht, wird mit physiol. Kochsalzlösung

gewaschen, und die Waschflüssigkeit wird auf einige Cc. verdünntes defibrinirtes Schweineblut geprüft: keine Wirkung tritt ein; eine solche tritt auch dann nicht ein, wenn der ganze erwähnte Rückstand zu derselben Probe zugesetzt wird.

### Versuch 60.

I. Zu 5 Cc. *Schweine*blutserum werden 10 Tropfen Wassercrotonextrakt gesetzt.
II. Zu 5 Cc. physiol. Kochsalzlösung werden ebenfalls 10 Tropfen dieses Extraktes zugesetzt.

Beide diese Proben bleiben 2 Stunden stehen[1]. Dann werden 2 Proben von einer 5 %-igen Schweineblutmischung, jede von 5 Cc., aufgestellt. Zu einer dieser Blutmischungsproben wird nun die Probe II gesetzt; dabei entsteht sofort eine starke Wirkung. Zu der anderen Blutmischungsprobe wird die Probe I gesetzt: *keine Wirkung tritt sofort ein,* nach 5 Minuten zeigt sich eine äusserst schwache, kaum merkbare Wirkung, nach einer halben Stunde eine etwas deutlichere, aber noch schwache Wirkung, nach 12 Stunden eine stärkere, obgleich nicht so stark wie die mittels Probe II erhaltene.

### Versuch 61.

I. Zu 5 Cc. *Schweine*blutserum werden 2 Tropfen Wassercrotonextrakt gesetzt; hernach[2] wird die Hälfte dieser Probe zu 5 Cc. einer 5 %-igen Schweineblutmischung zugesetzt: *keine sichtbare Wirkung sofort, keine noch nach einer halben Stunde;* nach 3 Stunden ist eine schwache Wirkung eingetreten. Wenn nun

[1] Wie andere Versuche erwiesen, wird das Resultat dasselbe, wenn die Proben noch länger, 10—30 Stunden, stehen, oder wenn man sie gar nicht stehen lässt, sondern sie sofort zu den Blutproben zusetzt.

[2] Das Resultat wird dasselbe, wenn man die Probe eine kürzere oder längere Zeit stehen lässt.

die Probe filtrirt wird, erhält man ein von Blutkörperchen rothgefärbtes und sehr trübes Filtrat, welches jedoch nicht so reich an Blutkörperchen ist, wie das Filtrat einer auf dieselbe Weise behandelten Kontrollprobe (mit 2 Tropfen dest. Wasser anstatt Crotonextraktes).

II. Zu 5 Cc. physiol. Kochsalzlösung werden 2 Tropfen des eben erwähnten Crotonextraktes gesetzt, und die Hälfte dieser Probe wird zu 5 Cc. von der eben erwähnten Blutmischung gesetzt; hierbei tritt fast sofort eine deutliche, wenn auch etwas schwache Wirkung ein, die bald, nach $^1/_4$ oder $^1/_2$ Stunde, stärker wird; die Probe wird nach 3 Stunden filtrirt, und man erhält dann ein beinahe ganz klares Filtrat.

### Versuch 62.

I. Zu 5 Cc. *Kaninchen*blutserum werden 0,5 Cc. Kochsalzcrotonextrakt zugesetzt.

II. Zu 5 Cc. physiol. Kochsalzlösung werden ebenfalls 0,5 Cc. desselben Extraktes gesetzt.

Dann werden sogleich 10 Tropfen der Probe I zu 5 Cc. einer 3 %-igen *Kaninchen*blutmischung gesetzt: eine deutliche Wirkung zeigt sich nicht sofort, nach einer Stunde aber hat sich ein Theil der Blutkörperchen gelöst.

Von der Probe II werden ebenfalls 10 Tropfen zu 5 Cc. derselben Kaninchenblutmischung gesetzt: *die Wirkung wird dieselbe wie im vorigen Falle.* In einer Kontrollprobe ohne Crotin zeigt sich keine Wirkung. Die Reste der Proben I und II bleiben dann 24 Stunden stehen, wonach mit denselben von Neuem ein gleicher Versuch gemacht wird: das Resultat wird ungefähr dasselbe wie vorher.

### Versuch 63.

I. 5 Cc. *Kaninchen*blutserum + 0,5 Cc. Kochsalzcrotonextrakt.

II. 5 Cc. physiol. Kochsalzlösung + 0,5 Cc. desselben Extraktes.

Von der Probe I werden 10 Tropfen zu 5 Cc. einer 3 %-gen *Schweine*blutmischung, und ebenfalls von der Probe II 10 Tropfen zu 5 Cc. derselben Mischung gesetzt: *in beiden Fällen kleben die Blutkörperchen fast sofort zusammen und zwar ungefähr gleich stark,* möglicherweise etwas schwächer in derjenigen Probe, zu welcher 10 Tropfen von I zugesetz wurden.

Die Reste der Proben I und II bleiben 24 Stunden stehen, wonach dieselben Versuche von Neuem gemacht werden: die Wirkung ist dieselbe wie vorher.

Aus den Versuchen 62 und 63 geht sonach hervor, dass Kaninchenblutserum nicht vermag die Wirkung des Crotins auf defibrinirtes Schweine- oder Kaninchenblut zu vernichten oder in erwähnenswerthem Masse abzuschwächen. Eine deutliche antitoxische Wirkung auf dieses Gift hat dagegen das Serum des Schweineblutes, welches offenbar in hohem Grade die Wirkung des Giftes auf die Blutkörperchen schwächen kann. Ist die Menge des angewandten Crotins sehr gering, so kann es fast ganz zerstört werden.

Dass auch die auflösende Wirkung des Crotins auf Kaninchenblutkörperchen durch das Vorhandensein von Schweineblutserum unmöglich gemacht wird, zeigt der Versuch 51.

Wie in den Versuchen 35 und 36 schon gesagt wurde, trat auch in nicht defibrinirtem Blute unter der Einwirkung des Crotins ein Zusammenkleben der rothen Blutkörperchen ein, *aber diese Zusammenklebung war viel schwächer als bei Behandlung einer gleichen Menge defibrinirten Schweineblutes mit derselben Menge Gift.* Dies kann wohl nicht anders erklärt werden, als dass das Plasma des Schweineblutes, wie das Serum desselben, die Wirkung des Crotins auf die Blutkörperchen viel abschwächt oder derselben ent-

gegenwirkt. Behandelt man defibrinirtes Schweine- oder Kaninchenblut mit dem Serum von den in den Versuchen 35 und 36 besprochenen Proben II, tritt keine deutliche oder jedenfalls nur eine sehr schwache Wirkung ein, was aller Wahrscheinlichkeit nach darauf beruht, dass *das Plasma des Schweineblutes in noch höherem Grade als das Serum desselben die Crotonwirkung schwächt.*

Dass das Crotin jedoch auch auf nicht defibrinirtes Schweineblut wenigstens *in vitro* eine deutliche Wirkung ausübt, geht indessen aus den erwähnten Versuchen genügend hervor. Abgesehen davon, dass die Blutkörperchen, wie gesagt, etwas zusammengeklebt wurden, wurde der ganze Blutkuchen sehr bald dunkel, bläulich gefärbt, während dies in den Kontrollproben nicht der Fall war. *Das Blut wurde in Folge der Wirkung des Giftes venös, und in der That scheint dies bei allen rothen Blutarten der Fall zu sein.* Das Crotin scheint also einen Theil des Sauerstoffes des Oxihämoglobins zu verzehren oder zu binden. Wir haben früher gesehen, dass grosse Mengen Sauerstoff die Wirkung des Crotins auf die Blutkörperchen befördern, dass vielleicht Vorhandensein von kleinen Mengen dieses Stoffes für die zusammenklebende Wirkung des Crotins (auf Blutkörperchen) nothwendig ist. Da, wie wir jetzt wissen, auch in nicht defibrinirtem Blute die Blutkörperchen durch Crotin zusammengeklebt werden (obwohl schwach), so ist es ja nicht unwahrscheinlich, dass unser Gift bei seiner Wirkung auf die Stromata der Blutkörperchen einen Theil des Sauerstoffes des Oxihämoglobins verbraucht.

### Versuch 64.

Das Serum von der in dem Versuche 38 besprochenen Probe II, wo Crotin zu nicht defibrinirtem Kaninchenblut gesetzt worden war, wirkt deutlich zusammenklebend auf Schweineblutkörperchen ein, und allmählich übt es auch die für das Crotin charakteristische Wirkung auf Kaninchenblut aus.

*Das Plasma des Kaninchenblutes besitzt sonach nicht die Fähigkeit Crotin zu verderben;* es scheint kaum die Wirkung desselben zu schwächen.

### Versuch 65.

Das Serum von der im Versuche 37 besprochenen Probe II, welche mit Crotonextrakt versetzt war, wirkt wie ein gewöhnlicher, verdünnter Crotonextrakt sowohl auf Schweine-, wie auf Kaninchenblut, woraus folgt, dass *das Plasma und das Serum des Hundeblutes das Crotin nicht zu zerstören vermögen;* sie scheinen kaum dasselbe abzuschwächen.

Aus Versuch 38 ergab sich, dass Crotin zusammenklebend auf die Blutkörperchen in nicht defibrinirtem Kaninchenblut wirken kann, obgleich, wie wir aus anderen Versuchen wissen, eine solche Crotinwirkung in dem defibrinirten Blute niemals eintritt. Es scheint also, als ob Kaninchenserum, obgleich es das Crotin nicht zerstört, doch verhindern könnte, dass das Gift eine zusammenklebende Wirkung auf dessen Blutkörperchen ausübt. Dies scheint eigenthümlich — wird aber durch den folgenden Versuch bestätigt.

### Versuch 66.

50 Cc. defibrinirtes *Kaninchen*blut werden mehrere Stunden centrifugirt, bis die Blutkörperchen sich vollständig abgesetzt haben.

Dann werden einige Cc. der auf diese Weise erhaltenen Blutkörperchenmasse mit einem gleichen Volumen physiol. Kochsalzlösung gemischt, wonach einige Tropfen Kochsalzcrotonextrakt zugesetzt werden: *jetzt tritt sofort eine starke Zusammenklebung oder Zusammenschmelzung der Blutkörperchen ein,* und nach ungefähr einer halben Stunde ist ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst worden.

## Die Wirkung des Crotonextraktes auf Eiterkörperchen und lymphoide Zellen.

Weisse Blutkörperchen von Schweineblut etc. bekam ich nicht in genügender Menge um darauf das Crotin prüfen zu können.

Um zu sehen, ob vielleicht Crotin oder Ricin auf Eiterkörperchen oder auf lymphoide Zellen aus Mesenterialdrüsen irgend eine Wirkung haben, wurden die folgenden Versuche gemacht.

### Versuch 67.

Die eine Lunge einer an Phosphorvergiftung soeben gestorbenen Frau mit acuter Pneumonie wird zum folgenden Versuche benutzt.

Diejenigen Teile der Lunge, die sich in dem gelben Stadium der Pneumonie befinden, werden mit ein wenig physiol. Kochsalzlösung gerieben. Hierbei werden die Eiterkörperchen in der Flüssigkeit suspendirt. Diese Flüssigkeit mit den suspendirten Eiterkörperchen wird durch Leinwand filtrirt, und dann das Filtrat auf ein gewöhnliches Papierfiltrum gebracht.

Der Rückstand auf dem Filtrum wird mit physiol. Kochsalzlösung gewaschen und endlich in etwa dem fünffachen Volumen physiol. Kochsalzlösung suspendirt, wobei eine von Eiterkörperchen trübe, gelbliche Flüssigkeit erhalten wird. Nun werden folgende Proben gemacht.

I. 10 Cc. dieser Flüssigkeit + 2 Cc. eines Kochsalzricinusextraktes, der in 1 Cc. 0,010 G. Ricin enthält.
II. 10 Cc. derselben Flüssigkeit + 0,5 Cc. des Ricinusextraktes.
III. 10 Cc. derselben Flüssigkeit + 2 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,009 G. Crotin enthält.
IV. 10 Cc. derselben Flüssigkeit + 2 Cc. physiol. Kochsalzlösung.

Schon nach etwa 5 Minuten ergiebt die Probe I deutliche, grosse, weisse Flocken, die allmählich zum Boden des Reagenzgläschens sinken, auch in II dieselbe Erscheinung, nur etwas später und nicht so reichlich wie in I. Die darüber befindliche Flüssigkeit wird unterdessen annähernd klar, wenigstens viel weniger trüb als in der Kontrollprobe (IV), wo auch ein Theil der Eiterkörperchen zum Boden sinkt, aber viel später und sehr unvollständig. Die Probe III verhält sich ganz wie die Kontrollprobe.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Bodensatzes in Probe I erweist sich, dass die Eiterkörperchen zu grösseren zusammenhangenden, feinkörnigen Massen gleichwie zusammengeschmolzen sind; in der Kontrollprobe ist dies nicht der Fall. Beim Filtriren ergiebt die Probe I ein beinahe ganz klares Filtrat, die Kontrollprobe ein sehr trübes. Wiederholte Versuche ergaben dieselben Resultate.

### Versuch 68.

Lymphoide Zellen, aus den Drüsen der Radix mesenterii einer *Katze* erhalten, werden in physiol. Na Cl-Lösung suspendirt, und dann wird diese Flüssigkeit mit Ricin und Crotin geprüft: auch hier giebt Ricin positive und Crotin negative Ergebnisse. Ebenso verhalten sich diese Gifte zu lymphoiden Zellen aus Mesenterialdrüsen eines *Hundes* und eines *Schweinchens*.

Das Crotin scheint sonach nicht die Fähigkeit zu haben suspendirte Eiterkörperchen und lymphoide Zellen zusammenzukleben oder irgend eine andere Wirkung darauf auszuüben, während das Ricin, nach diesen Versuchen (67 und 68) zu urtheilen, derartige Zellen zu grösseren Massen zusammenkleben kann.

## Die Wirkung des Crotonextraktes auf Protoplasma.

### Versuch 69.

Einige Haare von den Staubfäden der *Tradescantia virginica* werden in einen Tropfen eines neutralen Kochsalzcrotonextraktes gelegt, und gleichzeitig werden andere derartige Haare in einen Tropfen physiol. Kochsalzlösung gelegt. Unter dem Mikroskope sieht man deutliche Protoplasmaströme in den Zellen beider Proben. *Nach einer halben Stunde aber haben die Strömungen in den Haaren, welche im Crotonextrakte liegen, ganz aufgehört,* während die in der physiol. Kochsalzlösung noch dieselben lebhaften Strömungen zeigen wie vorher, und noch 1 Stunde später zeigen die Strömungen hier keine Veränderung.

Wenn man ähnliche Versuche mit den Wurzeln der *Valisneria spiralis* macht, in deren Zellen man deutliche Strömungen des Protoplasmas wahrnehmen kann, bekommt man ganz dasselbe Resultat.

Der Crotonextrakt wirkt also giftig auf Pflanzen-Protoplasma, obgleich nicht sofort (sondern erst nach dem er einige Zeit hat einwirken können).

## Die Wirkung des Crotonextraktes auf Milch und Kaseïnlösungen.

### Versuch 70.

Zu 20 Cc. amphoter reagirender Milch wird 1 Cc frisch bereiteten, vollkommen neutralen Kochsalzcroton extraktes gesetzt, die Probe wird alsdann in ein Thermostat mit 38° C. gestellt.

Gleichzeitig wird eine Kontrollprobe von 20 Cc. derselben Milch und 1 Cc. physiol. Kochsalzlösung eingesetzt. Nach 2 Stunden keine deutliche Veränderung, *nach 4 Stunden ist die Probe mit dem Crotonextrakte fest koagulirt;*

aus der koagulirten Masse ist ein beinahe farbloses oder gelbliches Serum, *welches vollkommen neutral reagirt*, herausgedrungen.

In der Kontrollprobe ist keine merkbare Veränderung eingetreten.

Bei einem anderen Versuche trat die Gerinnung etwas früher, nach 3 Stunden, ein.

Bei ähnlichen Versuchen, die bei einer Zimmertemperatur von circa 20° C. gemacht wurden, trat die Gerinnung erst nach viel längerer Zeit, etwa 8 Stunden, ein. Auch in diesen Fällen war die Koagulation offenbar durch das Crotin hervorgerufen; die Proben reagirten noch neutral, und in den entsprechenden Kontrollproben ohne Crotin war noch keine Veränderung eingetreten.

Dass es wirklirch das Crotin ist, und nicht etwa eine andere Substanz des Crotonextraktes, was diese interessante Wirkung auf Milch hat, ist nicht zweifelhaft. Durch mehrere Versuche habe ich mich überzeugt, dass, so oft eine Lösung die charakteristische Crotinwirkung auf Blut hat, sie auch Milch gerinnen zu machen vermag, und dass, so bald die Crotinwirkung auf Blut und auf Thiere verloren gegangen ist, sie auch nicht mehr die Fähigkeit besitzt Milch gerinnen zu machen. Ich habe mich auch davon überzeugt, dass sowohl Crotonglobulin wie Crotonalbumin diese Eigenschaft hat.

Mit dieser Thatsache vor den Augen kann es nicht zweifelhaft sein, dass *das Crotin zu den ungeformten Fermenten oder Enzymen zu rechnen sei.*

Und in der That haben wir bereits in dem Vorhergehenden mehrere Eigenschaften des Crotins kennen gelernt, welche mehr oder weniger deutlich hierfür sprechen. Wir haben gesehen, dass eine Crotinlösung ihre Wirkung bei 69° à 70° C. verliert, dass das Crotin in trocknem Zustande erhitzt eine etwas höhere Temperatur vertragen kann, jedoch bei 110° C. zerstört wird. Wir haben ferner gesehen, dass es auch von anderen Agentien, z. B. Alkohol, schwachen Säuren und ziemlich schwachen alka-

lischen Lösungen leicht vernichtet oder geschwächt wird, dass es andererseits eine starke Wirkung auf Kaninchenblut ausüben kann ohne selbst davon geschwächt oder verändert zu werden, dass es auf verdünntes, defibrinirtes Schweineblut eine starke Wirkung ausüben kann, selbst wenn es so verdünnt ist, dass die Blutmischung nur 1 G. Crotin auf circa 40,000 Cc. der Blutmischung enthält, ja dass eine bemerkbare Wirkung noch bei einer Verdünnung von 1 G. Gift auf circa 166,000 Cc. der Blutmischung eintritt. Dies Alles sind ja Eigenschaften, die darauf hindeuten, dass wir es hier mit einem Ferment, oder wohl richtiger mit 2 Fermenten, beide von derselben Wirkung, aber vielleicht nicht von derselben Wirkungskraft, zu thun haben. Wie man aus dem Vorhergehenden ersieht, habe ich versucht das Crotin chemisch zu analysiren. Nach diesen Versuchen zu urtheilen, sollte nun das eine dieser Fermente ein Albumin, das andere ein Globulin sein. Im Allgemeinen weiss man ja nicht was Fermente, chemisch genommen, sind. Eines der reinsten Fermente, welche jemals dargestellt worden sind, dürfte das von SUNDBERG hergestellte Pepsin sein. SUNDBERG's Pepsin »verhielt sich den meisten Eiweissreagenzien gegenüber negativ und scheint also kein echter Eiweisskörper zu sein»[1]. Aber dies beweist natürlich nicht, dass nicht andere Fermente wirkliche Eiweisskörper sein können. Was z. B. das Fibrinferment betrifft, so scheint dies, nach neueren Untersuchungen zu urtheilen, aller Wahrscheinlichkeit nach ein wirklicher Eiweisskörper zu sein[2]. Im Uebrigen muss man vielleicht, wie NENCKI[3] hervorhebt, den Begriff Ferment in weiterem Sinne nehmen, als man gewöhnlicherweise thut.

Etwas eigenthümlich dürfte es indessen vorkommen, dass hier *zwei* Fermente von *einer und derselben* Wirkung,

---

[1] Vergleiche HAMMARSTEN, Lehrbuch der Physiologischen Chemie, dritte Auflage (1895), S. 234.

[2] Vergleiche HAMMARSTEN, op. cit., S. 102.

[3] Siehe Correspondenz-Blatt für Schweizer-Aerzte, XX. Jahrg. 1890, S. 739.

ein Albumin und ein Globulin, vorliegen sollten. Ich kam zu Anfang meiner Studien über das Crotin auf den Gedanken, dass man es hier vielleicht mit zwei Fermenten, aber von *verschiedener* Wirkung, zu thun habe. Als ich nämlich fand, dass der Crotonextrakt die Blutkörperchen des Schweines zu schwerlöslichen Klumpen zusammenkleben konnte, dagegen Kaninchenblutkörperchen auflöste, kam ich auf den Gedanken, dass sich darin vielleicht 2 Fermente befänden, ein proteolytisches, welches vorzugsweise auf die wenig widerstandsfähigen Kaninchenblutkörperchen wirke, und ein gerinnen machendes, welches auf solche Blutkörperchen wirke, die einen Eiweisskörper enthielten, der infolge seines molekulären Baues leicht von diesem Ferment angegriffen werden konnte. Es ist mir aber nicht gelungen aus dem Crotin oder dem Crotonextrakte 2 Fermente von *ungleicher* Wirkung zu isoliren. Ob sich wirklich hier Fermente von *ungleicher* Wirkung finden sollten, kann nur durch fortgesetzte Studien entschieden werden. Gegenwärtig muss ich nach den Erfahrungen, die ich gewonnen habe, dafür halten, dass *das Crotin aus wenigstens zwei gleichwirkenden Fermenten besteht, die sich zu chemischen Reagenzien wie Eiweisskörper verhalten.*

Dass das Crotin Fermentwirkung besitzt, wird durch die folgenden Versuche weiter bestätigt.

### Versuch 71.

Das Milchserum, welches im nächstvorhergehenden Versuche erwähnt wurde, und welches durch die gerinnen machende Wirkung des Crotins auf Milch entstanden war, zeigt auch bei Proben auf Schweine- und Kaninchenblut die charakteristischen Wirkungen des Crotins, *und zwar in gleich hohem Grade wie die mit Crotonextrakt versetzte Milch unmittelbar nach Zusatz des Giftes.*

### Versuch 72.

Wie bekannt, verhalten sich die neutralen Kaseïnlösungen zu dem Labferment ungefähr auf dieselbe Weise

wie Milch: aus einer solchen Lösung koagulirt das Kaseïn unter Einwirkung des Chymosins aus; und bei einer solchen Lösung kann man näher studiren, wie das Ferment hierbei wirkt. Nach ARTHUS[1] wird hierbei das Kaseïn in zwei Eiweisskörper gespalten, einen unlöslichen, Kaseum oder Parakaseïn (HAMMARSTEN'S Nomenklatur), das den ausfallenden Käse bildet, und welches den ungleich grössten Theil des gespaltenen Kaseïns ausmacht, und einen anderen löslichen, eine Albumose, welche bei der Spaltung nur in sehr geringer Menge gebildet wird. Es war nun von Interesse zu sehen, ob möglicherweise das Kaseïn sich auf diese Weise verhalte, wenn man Crotin auf dasselbe einwirken lässt. Zu diesem Zwecke wird nun folgenderweise verfahren.

Aus einem im Handel vorkommenden, verhältnismässig sehr reinen Kaseïn, in dem physiol.-chemischen Laboratorium des Dr. G. GRÜBLER in Leipzig hergestellt, wird eine neutrale Lösung auf folgende Weise bereitet. Das Kaseïn wird unter tropfenweiser Zusetzung von Kalilauge in Wasser gelöst, bis eine ziemlich konzentrirte Lösung erhalten wird, die äusserst schwach alkalisch reagirt. Nach Filtrirung wird das Filtrat durch Zusatz einer geringen Menge verdünnter Phosphorsäure genau neutralisirt. Zu 20 Cc. dieser Lösung werden ungefähr 20 Tropfen eines frisch bereiteten, neutralen Kochsalzcrotonextraktes gesetzt; die Lösung zeigt hierbei keine Veränderung. Unmittelbar nach Zusatz des Crotonextraktes werden ein paar Cc. der Lösung abgetrennt und mit einer passenden, geringen Menge Essigsäure versetzt, wobei sofort ein reichlicher, käseartiger Niederschlag entsteht. Nach Abfiltrirung dieses Niederschlages erhält man ein wasserklares Filtrat, *welches nur eine sehr schwache, erst nach Erwärmung eintretende Biuretreaktion ergiebt.*

Ungefähr 10 Cc. der mit Crotonextrakt versetzten Kaseïnlösung werden nun in ein Thermostat mit einer

[1] ARTHUS, Elemente der physiologischen Chemie (Leipzig 1895), S. 191.

Temperatur von + 38° C. gestellt, und gleichzeitig wird eine ebenso grosse Kontrollprobe der neutralen, aber nicht mit Crotonextrakt versetzten Kaseïnlösung eingesetzt (auch diese Lösung giebt nach vollständiger Ausfällung des Kaseïns eine sehr schwache Biuretreaktion, wenn man die Probe erwärmt); zu dieser Kontrollprobe werden 10 Tropfen physiol. Kochsalzlösung hinzugesetzt. Nach ungefähr 4 Stunden werden die Proben untersucht. Sie zeigen dem Aussehen nach keine andere Veränderung, als dass die Probe mit dem Crotonextrakte etwas undurchsichtiger geworden ist. Diese Probe reagirt nun äusserst schwach alkalisch. Einige Cc. dieser Probe werden nun auf dieselbe Weise wie vorher mit einer geringen Menge Essigsäure zum Ausfällen des Kaseïns resp. des Parakaseïns versetzt. *Es zeigt sich nun, dass zum Ausfällen mehr Essigsäure als vorher erforderlich ist und ferner, dass, nachdem man so viel Essigsäure zugesetzt hat, dass nicht mehr eine Spur von Niederschlag zu erhalten ist, das Filtrat von dem Niederschlage doch eine sehr starke Biuretreaktion giebt, und zwar schon bei Zimmertemperatur.* Die Kontrollprobe verhält sich ungefähr auf dieselbe Weise wie vorher, das Eiweiss kann hier beinahe vollständig ausgefällt werden.

Während der Digestion mit dem Crotin muss sich wohl somit in der Probe mit dem Crotonextrakte ein neuer Eiweisskörper gebildet haben, der nicht mit Essigsäure ausgefällt werden kann. Setzt man zu der Probe eine Spur von Chlorcaliumlösung, erhält man sofort einen reichlichen Niederschlag (von Kaseïn oder Parakaseïn), ich konnte jedoch nicht finden, dass zum Erhalten dieses Niederschlages jetzt wesentlich *weniger* Chlorcalcium erforderlich gewesen wäre als vor der Digestion.

Wenn man dann die Proben noch einige Stunden im Thermostat stehen lässt, nimmt die Probe mit dem Crotonextrakte allmählich das Aussehen von fetthaltiger Milch an und zeigt eine weisse Trübung, und schliesslich setzt sich ein weisser, Käse ähnlicher Niederschlag ab. Nunmehr ist auch die Kontrollprobe etwas trüb geworden, hat aber

nicht das weisse, milchartige Aussehen, wie es die Probe mit dem Crotonextrakte angenommen hatte, und kein deutlicher, weisser Niederschlag hat sich abgesetzt. Aus der Probe mit Crotonextrakt wird das Eiweiss *so vollständig wie möglich* mittelst Essigsäure ausgefällt. Das Filtrat giebt eine *sehr starke* Biuretreaktion. Ein anderer Theil des Filtrates wird neutralisirt, gekocht, und eine Spur von Essigsäure wird zugesetzt, aber keine Gerinnung tritt ein. Auch die Kontrollprobe ergiebt jetzt, nach Ausfällung des Eiweisses mittelst Essigsäure, eine Biuretreaktion ohne Erwärmung der Probe, diese Reaktion ist aber *viel schwächer* als diejenige, die man mit dem Filtrat von der mit Crotin und später mit Essigsäure behandelten Probe erhielt.

Wenn ich das Verhalten zum Chlorcalcium ausnehme, scheint also eine Kaseïnlösung, die mit Crotin behandelt wird, dasselbe Verhalten aufzuweisen wie bei Behandlung mit Chymosin (nach ARTHUS), und zwar dasselbe Verhalten, welches ARTHUS als Stütze für seine Ansicht anführt, dass das Lab bei seiner gerinnen machenden Wirkung das Kaseïn in zwei Eiweisskörper spalte. Ob ARTHUS' Ansicht genügend bewiesen sei, ist eine Frage, die ich nicht beantworten kann. Jedenfalls zeigt dieser Versuch aber, dass eine Kaseïnlösung, die mit Crotin behandelt wird, sich ungefähr auf dieselbe Weise zu verhalten scheint, wie eine derartige Lösung, mit Lab behandelt. Ist denn das Crotin möglicherweise mit Lab identisch? Gegen eine solche Annahme spricht schon der Umstand, dass das Crotin längere Zeit als das Lab braucht um eine gewisse Menge Milch gerinnen zu machen; und um zu beweisen, dass sie nicht identisch sein können, braucht man nur Lab auf defibrinirtes Schweineblut zu prüfen; es übt keine Wirkung auf dasselbe aus.

Dagegen scheint das Chymosin auf defibrinirtes Kaninchenblut möglicherweise dieselbe Wirkung wie Crotin zu haben, obwohl solchenfalls eine viel schwächere[1].

---

[1] Siehe HILDEBRANDT, Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Virchows Archiv, Band 121 (1890), S. 30.

Durch Untersuchungen, die vor mehreren Jahren von H. RÖDÉN[1] in HAMMARSTEN's Laboratorium gemacht wurden, ist die interessante Thatsache nachgewiesen worden, dass Blutserum die gerinnen machende Wirkung des Labes auf Milch vernichten kann. In dieser Hinsicht *am stärksten* wirkten das Pferdeserum und das *Schweineserum; das Kaninchenserum war fast unwirksam.* Wir haben in dem Vorhergehenden gesehen, dass Schweineserum und Kaninchenserum auch dem Crotin gegenüber sich ähnlich verhalten. Hier haben wir also noch eine interessante Analogie zwischen dem Chymosin und dem Crotin.

---

# Die Wirkung des Crotonextraktes auf lebende Thiere.

## Wirkung auf kaltblütige Thiere.

### 1. Frösche.

#### Versuch 73.

*Rana temporaria,* Gewicht 40 G.

$^{6}/_{12}$ 96. Vorm. 9,10 Uhr. In den Rückenlymphsack 0,3 Cc. Crotonextrakt, der in 1 Cc. 0,015 G. Crotin enthält.

Vorm. 9,30 Uhr. Die Respiration scheint etwas angestrengt zu sein, Frequenz 68 (sie war vor der Vergiftung 80); das Thier kann Sprünge machen, aber nicht so kräftig wie vorher, es kann die Beine vollständig an den Rumpf ziehen, dies geschieht jedoch langsam und mit Schwierigkeit; die Reflexe unverändert; das Thier sitzt meist still.

Vorm. 10 Uhr. Liegt regungslos, mit dem ganzen Rumpf auf der Unterlage ruhend, sträubt sich sehr einen Sprung zu thun; Respirationsfrequenz 60; im Uebrigen unverändert.

---

[1] Siehe Upsala Läkareförenings Förhandlingar, Band XXII, Hft 10 (1887); Refer. Schmidts Jahrbücher 1887, S. 115.

Vorm. 11,45 Uhr. Respiration etwas unregelmässig, bisweilen normal tiefe Inspirationen, bisweilen sehr schwach, oberflächlich; Frequenz 54; im Uebrigen keine Veränderung.

Nachm. 1,30 Uhr. Respiration besser; Frequenz 80.

Nachm. 8 Uhr. Keine Veränderung.

$^{7}/_{12}$. Vorm. 10 Uhr. Scheint fast ganz munter zu sein und bleibt so.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,112 G.

### Versuch 74.

*Rana temporaria,* Gewicht 41 G.

$^{4}/_{12}$ 96. Nachm. 1,10 Uhr. In den Rückenlymphsack 0,7 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,015 G. Crotin enthält. Das Thier wird fast sofort träge, dreht sich langsam und mit Schwierigkeit aus der Rückenlage. Reflexe normal.

Nachm. 1,30 Uhr. Liegt regungslos, mit dem ganzen Rumpfe auf der Unterlage ruhend, und mit geschlossenen Augen, verträgt lange Rückenlage, macht keine Sprünge, zieht langsam und mit Schwierigkeit die Beine an den Rumpf, und zwar zuerst das eine, dann, nach einer Weile, das andere; Respiration oberflächlich und etwas beschleunigt.

Nachm. 1,35 Uhr. Verträgt Rückenlage; macht einige Versuche die Beine an den Rumpf zu ziehen, was nicht vollständig gelingt; Athmungsbewegungen kaum wahrnehmbar.

Nachm. 1,45 Uhr. Macht keine spontanen Bewegungen; keine Respirationsbewegungen; Reflexe unverändert.

Nachm. 1,50 Uhr. Wird gefenstert, wobei das Thier ein paar Male mit den hinteren Extremitäten zuckt (der Schmerzsinn beibehalten?). Das Herz arbeitet leidlich gut, wiewohl langsam, die Frequenz ist 26 in der Minute; Reflexe etwas gemindert; öffnet ein paar Male die Augen.

Nachm. 2 Uhr. Die Herzthätigkeit bedeutend vermindert, Frequenz 20—22. Aus Vena subclavia sin. wird ein Bluttropfen genommen, der sofort unter dem Mikroskop

untersucht wird: die Blutkörperchen sind etwas unregelmässig, und ein Kern lässt sich nicht mehr erkennen. Reflexe vermindert.

Nachm. 2,5 Uhr. Die Herzthätigkeit hat fast aufgehört; die Reflexe sehr schwach.

Nachm. 2,35 Uhr. Keine Herzthätigkeit; keine deutlichen Reflexe; die Muskeln der Extremitäten reizbar bei 19 Centimeter Rollenabstand, Nervus ischiadicus bei 11, das Rückenmark bei 8, das Gehirn bei 6 (das Thier reckt dabei die hinteren Extremitäten aus und krümmt den Rumpf; als ein noch stärkerer Strom über das Gehirn applicirt wird, schreit es auf).

Nachm. 5 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 14 Cm. Rollenabstand, Nervus ischiadicus bei 10, das Rückenmark bei 8, das Gehirn schwach reizbar bei 1. Das Herz hat wieder angefangen zu arbeiten, obwohl sehr schwach, Frequenz 16; keine deutlichen Reflexe.

$^{5}/_{12}$. Vorm. 11 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 11 Cm., Nervus ischiadicus bei 5, das Rückenmark bei 4, das Gehirn nicht reizbar (bei Reizung über dem Gehirn thun sich die Augenlider auf, die Bulben dringen etwas hervor, aber in Rumpf und Extremitäten tritt keine Reaktion ein). Das Herz steht in Diastole.

Nachm. 3 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 9, Nervus ischiadicus bei 5, das Rückenmark bei 3, bei starker Reizung über dem Gehirn treten die oben erwähnten Symptome bei den Augen ein.

Nachm. 7 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 8, Nervus ischiadicus nicht reizbar, wohl aber seine Äste, Rückenmark und Gehirn nicht reizbar (aber bei Reizung über dem Gehirn treten noch die genannten Reaktionen bei den Augen ein).

$^{6}/_{12}$. Vorm. 9 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 4, bei Reizung über dem Gehirn keine Reaktion seitens der Augen, und bei Reizung peripherischer Nerven überhaupt keine Reaktion.

Nachm. 2 Uhr. Bei Anbringung möglichst starken

Stromes tritt eine sehr schwache Kontraktion einiger von den Muskeln der Extremitäten ein, die sich abnorm fest anfühlen.

Nachm. 5 Uhr. Keine Reizbarkeit der Muskeln, die etwas hart und fest sind.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,23 G.

Versuche an anderen Individuen von *Rana temporaria* ergaben ähnliche Resultate. — Dosen von 0,10 bis 0,12 G. Crotin pro Kilo Körpergewicht genügen nicht die Thiere zu tödten. Sie werden nur träger und etwas schwach, sie bekommen eine gewisse Abneigung spontane Bewegungen auszuführen, und die Respirationsbewegungen werden erschwert. Sonst treten keine deutlichen Symptome ein, und die Thiere werden nach einigen Stunden wieder munter.

Kommen dagegen grosse Dosen, 0,20 bis 0,25 G. pro Kilo Körpergewicht, zur Verwendung, so treten sehr schnell schwere, mit dem Tode des Thieres endigende Vergiftungssymptome ein. Fast unmittelbar nach der Vergiftung zeigt es eine unverkennbare Abneigung spontane Bewegungen auszuführen. Es macht keine Sprünge, wenn es nicht beunruhigt oder gereizt wird; die Bewegungen sind langsam und geschwächt (die elektrische Reizbarkeit des neuromuskularen Systems scheint noch nicht geschwächt zu sein), und bald darauf werden auch die Respirationsbewegungen erschwert. Dieser Zustand verschlimmert sich bald, so dass das Thier schon etwa eine halbe Stunde nach der Vergiftung keine spontanen Bewegungen zu machen vermag (abgesehen vom Oeffnen und Schliessen der Augen) und auch die Respirationsbewegungen hören auf, während sich die Reflexe noch kaum vermindert haben, und das Herz noch arbeitet, wiewohl mit schwächeren Kontraktionen und etwas geringerer Frequenz als normalerweise, insbesondere ist die zur Erweiterung der Kammern nöthige Zeit etwas verlängert; der Schmerzsinn scheint bewahrt zu sein. Erst ein wenig später, etwa eine Stunde nach der Vergiftung sind auch die Reflexe deutlich vermindert; zu gleicher Zeit nimmt auch die Herzthätigkeit immer mehr ab, bis sie

nach etwa anderthalb Stunden ganz aufhört, und das Herz in Diastole steht. Auch nachdem keine Reflexe mehr stattfinden, bleibt das Rückenmark, ebenso wie Nerven und Muskeln, für elektrischen Strom reizbar, falls dieser hinreichend stark ist. Noch einige Stunden nach dem gänzlichen Aufhören aller spontanen Bewegungen (mit Ausnahme der Augenbewegungen) ist das Gehirn noch für faradischen Strom reizbar, dazu gehört jedoch ein verhältnismässig sehr starker Strom, und bald findet auch beim stärksten Strom keine deutlich wahrnehmbare Reaktion bei Reizung des Gehirns statt. Geraume Zeit, etwa 24 Stunden oder mehr, nach dem Aufhören der Reizbarkeit des Gehirns bekommt man bei elektrischer Reizung des Rückenmarks deutliche Reaktionen, und einige oder mehrere Stunden nachdem das Rückenmark aufgehört hat reizbar zu sein, büssen auch gröbere Nervenstämme, später auch Nervenäste ihre Reizbarkeit ein. Am spätesten verlieren die Muskeln ihre Reizbarkeit. Bei starkem Strom können sie bisweilen reagiren noch 24 Stunden, nachdem gröbere Nerven, z. B. Nervus ischiadicus, ihre Reizbarkeit gänzlich eingebüsst haben. Nachdem die Reizbarkeit der Muskeln fast ganz aufgehört hat, erweisen sie sich als abnorm fest und werden dann nach und nach immer fester und härter.

Verwendet man bei den Versuchen mittelgrosse oder verhältnismässig ziemlich kleine Dosen, z. B. 0,15 G. pro Kilo Körpergewicht, treten dieselben Symptome wie die soeben angeführten ein, und zwar in gleicher Reihenfolge, aber die Lähmungssymptome stellen sich dabei weniger schnell ein, und das Herz kann in solchen Fällen lange arbeiten, 24 Stunden oder vielleicht sogar noch länger nach dem gänzlichen Aufhören aller spontanen Bewegungen (mit Ausnahme der vorhin erwähnten Augenbewegungen) und der Respirationsbewegungen. — Es verdient bemerkt zu werden, dass die Thiere, wie es scheint, die Augen spontan öffnen und schliessen können, noch mehrere Stunden nachdem alle anderen spontanen Bewegungen aufgehört haben.

Bei Versuchen an Esculenten verhalten sich diese un-

gefähr auf dieselbe Weise wie die Temporarien. Bei Verwendung von verhältnismässig grossen Dosen hört die Herzthätigkeit ziemlich bald auf, nach 3 bis 5 Stunden, bei kleineren Dosen nach 10 Stunden oder später. Aber die Esculenten scheinen für das Gift etwas empfindlicher zu sein als die Temporarien. Kleinste tödtende Dosis war ungefähr 0,10 G. pro Kilo Körpergewicht.

Bei der Sektion der vergifteten Frösche sieht man häufig, wenigstens bei den Esculenten, kleine Klümpchen von zusammengeklebten rothen Blutkörperchen aus den Gefässen herausdringen, Der Oesophagus und der Magen enthalten bisweilen blutfarbigen Schleim, und die Schleimhaut ist oft etwas hyperämisch. Ausserdem findet man bisweilen im Darm und besonders in den Eileitern zerstreute, kleine, punktförmige Echymosen (unter der Schleimhaut). Bei Anwendung kleiner Dosen findet man kaum irgend welche makroskopischen Veränderungen.

Versuchen wir jetzt die bei crotinvergifteten Fröschen auftretenden Symptome etwas näher zu analysiren.

## Wirkung auf das Blut.

Ich habe im Vorhergehenden (S. 111) erwähnt, dass in einem Bluttropfen, der einer mit Crotonextrakt vergifteten *Rana temporaria* entnommen wurde, die rothen Blutkörperchen 50 Minuten nach der Vergiftung abnorm waren: ihre Form und Struktur waren verändert. Man erziehlt die nämliche Einwirkung auf das Blut jener Thiere, wenn man unter dem Mikroskope einen Tropfen Crotonextrakt auf einen Tropfen defibrinirtes Blut einwirken lässt. Die Blutkörperchen nehmen sofort eine etwas veränderte Gestalt an, sie werden weniger abgeplattet als normalerweise, sie nehmen einen eiförmigen oder unregelmässigen Umriss an, und die Differenzierung zwischen dem Kern und dem übrigen Theil des Blutkörperchens schwindet; zugleich

zeigen sie eine gewisse Neigung sich zusammenzukleben, jedoch, wie es scheint, nicht in demselben Grade wie bei den Blutkörperchen von *Rana esculenta*. Dass eine, wenngleich weniger kräftige Einwirkung auf die Blutkörperchen des Frosches auch innerhalb der Gefässe stattfindet, davon kann man sich überzeugen durch mikroskopische Untersuchung des in den Mesenterial- und Pulmonalgefässen befindlichen Blutes crotinvergifteter Frösche. Bekanntlich hat HOLMGREN[1] eine Methode beschrieben, mit deren Hülfe man die Cirkulation in der Froschlunge bequem studiren kann, und THOMA[2] hat einen »Objektträger für Froschmesenterium» angefertigt, der sich zum Studium des cirkulirenden Blutes im Mesenterium des Frosches gut eignet. Durch eine an den Träger befestigte Glasröhre, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem physiologische Kochsalzlösung enthaltenden Trichter oder dgl. in Verbindung gebracht werden kann, kann man eine derartige Lösung ununterbrochen auf das Mesenterium hinunterträufeln lassen und es dadurch eine längere Zeit vor dem Abtrocknen schützen.

Will man nun mit Anwendung von HOLMGREN's Methode die Einwirkung des Giftes auf die Blutkörperchen des Frosches studieren, kann man zuerst dem Thiere eine ziemlich grosse Dosis geben und dann, nachdem die Lähmungssymptome eingetreten sind, die Lunge aufblähen und sie unter das Mikroskop legen. Eine oder ein paar Stunden nach der Vergiftung habe ich in solchen Präparaten deutlich gesehen, dass die Blutkörperchen nicht mehr normal waren, sondern dieselben Veränderungen aufwiesen, die sich, wie vorhin erwähnt, in einem z. B. aus Vena subclavia eines vergifteten Frosches erhaltenen Bluttropfen zeigen.

*In corpore* jedoch traten diese Veränderungen nicht so deutlich hervor. Die Neigung der Blutkörperchen sich

---

[1] FR. HOLMGREN, Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge. Leipzig 1871.

[2] Siehe VIRCHOW's Archiv Bd. 65. Vergl. auch SCHUMACHER, Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen (Arbeiten des Pharmakolog. Institutes zu Dorpat, X, 1894).

zusammenzukleben lässt sich im Mesenterium besser beobachten. Ich habe dabei zuerst die Thiere kurarisirt (unter Verwendung einer möglichst geringen Menge Kurare), darauf auf gewöhnliche Weise das Präparat unter das Mikroskop placirt und dann subcutan eine grosse Dosis Kochsalzcrotonextrakt injicirt. Nach Verlauf einer oder einiger Stunden kann man auch hier beobachten, wie die Blutkörperchen nicht mehr ihre normale Gestalt haben, und wie die Grenzen zwischen dem Kerne und den übrigen Theilen des Blutkörperchens zerfliessen; in einer Anzahl der gröberen Gefässe, wo der Blutstrom nicht so schnell ist, bilden sich oft kleine Klümpchen infolge des Zusammenklebens mehrerer rothen Blutkörperchen. Das habe ich wenigstens bei *Rana esculenta* beobachtet. Bisweilen kann man in solchen Präparaten auch sehen, wie Blutkörperchen an der einen oder der anderen Stelle aus einem Gefässe herausdringen und eine Echymose bilden.

Nach und nach nimmt die Cirkulationsschnelligkeit immer mehr ab, und die Gefässe bleiben mit theilweise zusammengeklebten Blutkörperchen angefüllt, deren Struktur mehr oder weniger verändert ist.

## Wirkung auf das Herz.

Bei der Erörterung der bei einem crotinvergifteten Frosche auftretenden Symptome haben wir gesehen, dass bei Verwendung relativ kleiner Dosen das Herz ziemlich lange fortfahren kann zu schlagen. Schliesslich nimmt jedoch allmählich die Thätigkeit des Herzens ab, indem die Kontraktionen schwächer und langsamer werden. Nach grossen Dosen nahm die Herzthätigkeit viel früher ab, jedoch immer erst nachdem Respirationsbewegungen und spontane Bewegungen aufgehört hatten.

## Versuch 75.

Um näheren Aufschluss über die Frage nach der etwaigen specifischen Einwirkung des Crotins auf das Herz zu erlangen, werden Versuche an dem Froschherzen WILLIAM's gemacht. Dabei muss als Nahrungslösung entweder Gummi verwendet werden oder auch eine Blutsorte, die, soviel man sehen kann, keine nennenswerthe Einwirkung durch das Crotin erleidet, und deren Serum der Wirkung des Crotins nicht entgegenwirkt. Ich verwendete eine Mischung von 60 Theilen defibrinirtem Katzenblut und 40 Theilen physiologischer Kochsalzlösung. Der von mir benutzte WILLIAM'sche Apparat hatte dieselbe Konstruktion wie der in KOBERT's Intoxikationen (1893) S. 125, beschriebene und abgebildete. Die Anordnung war die gewöhliche. Beide Kugelreservoire wurden mit der Blutmischung fast gefüllt, und zu dem einen wurden ungefähr 0,5 Cc. Kochsalzcrotonextrakt (= 0,007 G. Crotin) zugesetzt.

| Zeit. | Pulsfrequenz in 1 Minute. | Blutvolumen in Cc. | |
|---|---|---|---|
| $12^h\ 25^m$ | 32 | 7 | Blutmischung ohne Gift. |
| $12^h\ 26^m$ | 32 | 8 | |
| $12^h\ 27^m$ | 32 | 8 | Blutmischung mit Gift. |
| $12^h\ 33^m$ | 36 | 4 | |
| $12^h\ 34^m$ | 36 | 4 | |
| $12^h\ 35^m$ | 32 | 5 | |
| $12^h\ 36^m$ | 36 | 4 | |
| $12^h\ 37^m$ | 32 | 4 | Die Kontraktionen sehr |
| $12^h\ 38^m$ | 32 | 1 | schwach, fast völliger Still- |
| $12^h\ 39^m$ | 32 | 0 | stand. Blutmischung ohne |
| $12^h\ 45^m$ | 28 | 6 | Gift wird durchgeleitet; das |
| $12^h\ 46^m$ | 28 | 6 | Schlagen wird kräftiger. |
| $12^h\ 47^m$ | 32 | 6 | |

| Zeit. | Pulsfrequenz in 1 Minute. | Blutvolumen in Cc. | |
|---|---|---|---|
| $12^h\ 48^m$ | 32 | 6 | |
| $12^h\ 49^m$ | 32 | 6 | |
| $12^h\ 50^m$ | 32 | | |
| $12^h\ 51^m$ | 36 | 6 | |
| $1^h\ 6^m$ | 36 | 7 | Blutmischung mit Gift. |
| $1^h\ 7^m$ | 36 | 8 | Die Kontraktionen des Herzens werden schwach. |
| $1^h\ 10^m$ | 36 | 3 | |
| $1^h\ 11^m$ | 40 | 6 | |
| $1^h\ 12^m$ | 40 | 6 | |
| $1^h\ 13^m$ | 40 | 6 | |
| $1^h\ 14^m$ | 40 | 5 | |
| $1^h\ 15^m$ | 40 | 5 | |
| $1^h\ 16^m$ | 36 | 7 | |
| $1^h\ 22^m$ | 36 | 6 | |
| $1^h\ 23^m$ | 36 | 7 | |
| $1^h\ 24^m$ | 36 | 6 | Blutmischung ohne Gift. |
| $1^h\ 25^m$ | 36 | 6 | Die Kontraktionen werden |
| $1^h\ 28^m$ | 36 | 7 | kräftiger. |
| $1^h\ 29^m$ | 36 | 8 | |
| $1^h\ 30^m$ | 40 | 8 | Blutmischung mit Gift. |
| $1^h\ 31^m$ | 40 | 8 | Die Kontraktionen werden |
| $1^h\ 35^m$ | 36 | 5 | schwächer. |
| $1^h\ 36^m$ | 38 | 4,4 | |
| $1^h\ 37^m$ | 38 | 4,4 | |
| $1^h\ 38^m$ | 38 | 5,6 | |
| $1^h\ 39^m$ | 40 | 5 | |
| $1^h\ 40^m$ | 38 | 5,8 | |
| $1^h\ 41^m$ | 40 | 6 | |
| $1^h\ 42^m$ | 40 | 5,8 | Blutmischung ohne Gift. |
| $1^h\ 45^m$ | 40 | 7 | |
| $1^h\ 46^m$ | 40 | 7 | |
| $1^h\ 47^m$ | 40 | 7 | Der Versuch wird unter- |
| $1^h\ 48^m$ | 44 | 7 | brochen. |

Der Versuch zeigt, dass das Gift die Arbeitsfähigkeit des Herzens mehr oder weniger herabzusetzen vermag. Die Kontraktionen werden schwächer, so dass das Herz nicht im Stande ist so viel Blut durchzutreiben, wie wenn es mit der normalen Blutmischung ernährt wird. Dabei wird aber der Rhytmus des Herzens in keinem erheblichen Grade verändert. Dies spricht entschieden zu Gunsten der Ansicht, dass die Einwirkung des Crotins auf das Herz auf einer Einwirkung auf dessen Muskulatur beruhe. Bei anderen Versuchen, bei denen grössere Dosen Crotin als im Versuche 75 zur Verwendung kamen, ergab sich ein ähnliches Resultat; die Kontraktionen nahmen an Stärke ab, oft bis zum fast völligen Stillstand (in Diastole), ohne dass sich die Frequenz in nennenswerthem Grade verringert oder vermehrt hätte. — Im Folgenden werden wir sehen, dass der Crotonextrakt bei lokaler Wirkung auf isolirte Muskeln diese starr macht und schliesslich um ihre Reizbarkeit einem elektrischen Strome gegenüber bringt. Ähnliche Erscheinungen treten ein, wenn man ein isolirtes Froschherz einige Zeit in einem Kochsalzcrotonextrakt liegen lässt. Allmählich wird es starr und büsst seine Reizbarkeit ein, während ein anderes, das man in physiologischer Kochsalzlösung liegen lässt, für einen Strom von derselben Stärke noch reagirt. Es dürfte daher keinem Zweifel unterliegen, dass die schwächende Einwirkung, die eine genügend starke Dosis Crotin auf die Leistung des WILLIAM'schen Froschherzens ausübt, auf einer Einwirkung auf dessen Muskulatur beruht. Und die Schwäche der Herzthätigkeit, die auch bei Anbringung grosser Dosen an Frösche ziemlich bald eintrat, dürfte wohl, wenigstens zum Theil, einer direkten Einwirkung des Giftes auf die Muskulatur des Herzens zuzuschreiben sein.

## Wirkung auf das centrale Nervensystem.

Bei den vorhin erwähnten Versuchen an Fröschen traten Symptome auf, die zur völligen Evidenz darthaten, dass das centrale Nervensystem, wenigstens das Gehirn, angegriffen worden war. Schon eine gewisse Stumpfheit, eine unverkennbare Abneigung gegen spontane Bewegungen[1], die sich fast unmittelbar nach der Vergiftung zeigte, weist auf eine deprimirende Einwirkung auf das Gehirn hin, und die Schwächung und das (schliessliche) Schwinden aller Bewegungsfähigkeit beim Vorhandensein der Reizbarkeit des Rückenmarks, der Nerven und Muskeln müssen natürlich auf einer lähmenden Einwirkung auf die motorischen Centra des Gehirns beruhen, einer Lähmung, der keine Reizungssymptome vorausgehen. Man kann daher die Frage aufwerfen, ob diese Lähmung das Ergebnis einer *direkten* Einwirkung des Giftes auf die Ganglienzellen des Gehirns sei, oder ob sie möglicherweise darauf beruhen könne, dass das Gift die Blutkörperchen beschädigt und sie untauglich macht zu funktioniren und das centrale Nervensystem mit der nöthigen Menge Sauerstoff zu versehen. Gegen die letztere Alternative sprechen mehrere Umstände. Bekanntlich kann man einen Frosch seiner ganzen Blutmenge berauben und diese mit physiologischer Kochsalzlösung ersetzen; der Frosch bleibt dessenungeachtet einen bis zwei Tage am Leben[2], und Lähmungssymptome der erwähnten Art treten dabei nicht auf. Es ist also wohl *von vornherein* höchst unwahrscheinlich, dass die in Rede stehende Crotinlähmung, die fast unmittelbar nach der Vergiftung stattfindet, auf der schädlichen Einwirkung des Giftes auf das Blut des Thieres beruhen sollte. Es liesse sich jedoch denken, dass sie vielleicht theilweise darauf beruhe. Ein

[1] Wie wir weiter unten sehen werden, tritt dieses Symptom bei Warmblütern stärker hervor.

[2] Siehe z. B. Oertmann, Ueber den Stoffwechsel entbluteter Frösche. Pflügers Archiv, Bd. 15 (1877) S. 381.

Mittel sich in dieser Frage Gewissheit zu verschaffen wird natürlich die COHNHEIM'sche Methode[1] an die Hand geben, indem man sich einen entbluteten Frosch verschafft und dann das Crotin daran prüft, ein Verfahren, das im Folgenden eingeschlagen werden wird.

### Versuch 76.

*Rana temporaria,* Gewicht 55 G.

$^{6}/_{12}$ 96. Nachm. 1 Uhr. In Vena abdominalis wird nach der Leber hin eine Glaskanüle eingeführt, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem mit RINGER's Lösung[2] gefüllten Trichter in Verbindung gesetzt wird. Durch die Glaskanüle wird nun die Lösung unter leisem Druck in den centralen Stumpf dieser Vene injicirt, indem man das Blut und die Flüssigkeit aus dem peripherischen Stumpf herausfliessen lässt. Auf diese Weise wird nun das Gefässsystem während fast einer Stunde mit circa 60 Cc. von der Lösung durchspült. Sobald die herausfliessende Flüssigkeit völlig farblos ist, wird das Spülen unterbrochen, und die beiden Stümpfe der Bauchvene werden unterbunden. Nach dieser Operation scheint das Thier ebenso munter zu sein wie vorher. Es macht Respirationsbewegungen und zeigt im Uebrigen keine deutliche Veränderung.

Nachm. 5 Uhr. In den Rückenlymphsack werden 0,8 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,015 G. Crotin enthält, eingespritzt.

Nachm. 5,5 Uhr. Die Respiration ist etwas schwächer als vor der Vergiftung, und die Frequenz ist gemindert, jetzt 42 in der Minute; das Thier vermag kaum Sprünge

[1] COHNHEIM, Ueber das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen, Virchows Archiv, Bd. XLV.

[2] Auf Anrathen Doktor OEHRWALL's benutzte ich bei diesem Versuch RINGER's Lösung statt einer gewöhnlichen physiologischen Kochsalzlösung. Ueber die Zusammensetzung dieser Lösung etc. siehe WHITE, On the nutrition of the Frog's heart. Journal of Physiology, Vol. XIX. No. 4 (1896).

zu machen, dreht sich etwas langsam aus der Rückenlage, es kann die Beine an den Rumpf ziehen, dies geschieht aber mit Schwierigkeit und nicht zu gleicher Zeit; die Reflexe sind unverändert.

Nachm. 5,15 Uhr. Verträgt Rückenlage, vermag die Beine ein wenig zu bewegen aber nicht bis an den Rumpf zu ziehen, hat Dyspnoë, die Respirationsfrequenz ist 36.

Nachm. 5,25 Uhr. Die Respiration hat fast gänzlich aufgehört, das Thier vermag die Augenlieder zu öffnen und zu schliessen, sonst aber keine spontanen Bewegungen zu machen; die Reflexe etwas schwächer als vorher. Das Herz arbeitet etwas schwach, die Frequens ist 32 in der Minute. Aus einer Fussvene bekommt man einen Tropfen von derjenigen Flüssigkeit, die im Gefässsystem des Thieres cirkulirt; er enthält recht zahlreiche weisse Blutkörperchen, aber kaum ein einziges rothes. Als das Thier gefenstert wird, zuckt es einige Male mit den Beinen (vor Schmerz?). Die Muskeln der Extremitäten sind für faradischen Strom von der Stärke 11 Centimeter Rollenabstand reizbar, bei Reizung des Nervus ischiadicus erfolgt Kontraktion der Muskeln der hinteren Extremitäten bei einer Stromstärke von 10 Cm. Rollenabstand, zur Reizung des Rückenmarks ist eine Stromstärke von 7 Cm. Rollenabstand und zur Reizung des Gehirns eine von 5 Cm. erforderlich.

Nachm. 5,30 Uhr. Die Reflexe geschwächt.

Nachm. 5,50 Uhr. Die Herzthätigkeit hat fast aufgehört; ein paar Minuten später wird sie wieder deutlich, obwohl schwach, Frequenz 24.

Nachm. 8 Uhr. Das Herz arbeitet äusserst schwach, Frequenz 16. Die Reflexe fast verschwunden. Die Muskeln reizbar bei 9 Cm. Rollenabstand, Nervus ischiadicus bei 8, das Rückenmark bei 6, *das Gehirn ist nicht mehr reizbar*. (Bei Reizung über dem Gehirn öffnen sich die Augenlieder, und die Bulben werden ein wenig nach aussen gedrängt).

$^{7}/_{12}$. Vorm. 9 Uhr. Die Reflexe verschwunden, die

Muskeln reizbar bei 9, Nervus ischiadicus bei 7, das Rückenmark ist nicht mehr reizbar.

Nachm. 1 Uhr. Die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven fast unverändert.

Nachm. 5 Uhr. Die Muskeln reizbar bei 7, der Stamm des Nervus ischiadicus ist nicht mehr reizbar, wohl aber die Äste des Nervs, wie auch mehrere andere peripherische Nervenäste. Bei Reizung über dem Gehirn findet keine Reaktion seitens der Augen mehr statt.

$^{8}/_{12}$. Vorm. 9 Uhr. Die Muskeln für starken Strom noch reizbar.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,27 G.

Es treten also genau dieselben Symptome bei den ihres Blutes beraubten Fröschen auf. Es ist daher offenbar, dass das Crotin direkt lähmend auf die motorischen Centra des Gehirns einwirkt. Die Lähmung trat hier sogar etwas früher ein als bei Thieren, denen das Blut nicht benommen worden. Es ist wohl möglich, dass das Plasma des Froschblutes der Wirkung des Crotins bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt. Was oben unter der Rubrik »Wirkung auf das Blut» gesagt wurde, deutet vielleicht ebenfalls darauf hin.

Auch das Aufhören der pulmonalen Respiration wird zweifellos auf Rechnung einer direkten Lähmung des Respirationscentrums zu setzen sein.

Was das Rückenmark betrifft, dürfte wohl auch dieses bis zu einem gewissen Grade vom Crotin angegriffen werden. Da es aber noch 24 Stunden nach dem Eintreten einer deutlich ausgeprägten Gehirnlähmung reizbar sein kann, und da die Reflexe verhältnismässig lange fortdauern, dürfte jedoch die Wirkung des Giftes auf das Rückenmark eine relativ sehr geringe sein.

## Wirkung auf peripherische Nerven.

Wir haben gesehen, dass bei gröberen Nervenstämmen elektrische Reizbarkeit vorhanden ist, noch mehrere Stunden nachdem das Rückenmark aufgehört hat reizbar zu sein, und dass bei den motorischen Nervenästen die Reizbarkeit noch später schwindet. Eine lähmende Wirkung auf diese und ihre Endorgane dürfte daher kaum stattfinden. Dies wird durch die folgenden zwei Versuche weiter bestätigt.

### Versuch 77.

Arteria iliaca sin. eines mittelgrossen Frosches wird unterbunden, worauf in den Rückenlymphsack beinahe 1 Cc. Crotonextrakt eingespritzt wird: die gewöhnlichen Symptome treten ein, und in den beiden hinteren Extremitäten schwindet die Reizbarkeit der gleichnamigen Nerven und Muskeln *gleichzeitig*.

### Versuch 78.

Nervus ischiadicus sin. eines anderen Frosches wird abgeschnitten, dann werden in den Rückenlymphsack 0,8 Cc. Crotonextrakt eingespritzt: auch hier treten die gewöhnlichen Erscheinungen ein, und in den gleichnamigen Nerven und Muskeln der hinteren Extremitäten schwindet die Reizbarkeit *gleichzeitig*.

---

Ebensowenig scheint das Crotin irgend welche lähmende Einwirkung auf sensible Nerven auszuüben, wie dies aus den folgenden Versuchen erhellt.

### Versuch 79.

Decapitirter Frosch.

$^{27}/_{11}$ 96. Nachm. 1,40 Uhr. Beide Beine werden gleichzeitig in eine 0,66 $^{0}/_{0}$-ige Salzsäurelösung eingetaucht:

Reflexbewegungen treten nach 1 bis 2 Sekunden ein, und zwar gleichzeitig in beiden Beinen. Unter die Haut des linken Beines werden 0,5 Cc. eines Wassercrotonextraktes injicirt, der in 1 Cc. 0,014 G. Crotin enthält, worauf die Reflexe abermals geprüft werden: keine Veränderung.

Noch eine Stunde nach der Injektion ist keine Veränderung der Reflexe eingetreten; sie erscheinen fortwährend gleichzeitig in beiden Beinen, etwa 2 Sekunden nachdem sie mit der Salzsäure in Berührung gebracht wurden.

Nach noch einer Stunde werden die Reflexe aufs Neue geprüft: sie sind jetzt schwach und erfolgen später, 5 Sekunden nach der Eintauchung in die Säure, und zwar gleichzeitig in beiden Beinen.

Nach noch einer Stunde erhält man (mit Hülfe der genannten Salzsäure) keine Reflexe mehr. Sowohl Muskeln und Nerven als Rückenmark für faradischen Strom noch reizbar, letzteres jedoch erst bei Verwendung relativ starken Stromes.

### Versuch 80.

Decapitirter Frosch.

$^{22}/_{11}$ 96. Vorm. 11 Uhr. Bei Eintauchung der Hinterbeine in 0,66 $^{0}/_{0}$-ige Salzsäure treten Reflexe in beiden Beinen nach einer Sekunde ein. Man lässt das rechte Hinterbein 10 Minuten lang in einem mit Wassercrotonextrakt gefüllten Glascylinder hangen, worauf die Reflexe abermals geprüft werden: sie sind in beiden Beinen unverändert. Dies ist auch der Fall, nachdem das rechte Hinterbein nochmals 20 Minuten lang im Crotonextrakt gehangen hat. Man taucht es dann wieder in den Extrakt hinein, wo es noch eine Stunde hindurch hangen bleibt; die Reflexe sind jetzt viel schwächer und treten später, 5 Sekunden nach der Berührung mit der Säure, ein, aber fortwährend gleichzeitig in beiden Beinen.

### Versuch 81.

Nicht decapitirter Frosch.

$^{22}/_{11}$ 96. Arteria iliaca dextra wird unterbunden. Reflexbewegungen erfolgen gleichzeitig in beiden Beinen. Man lässt das linke Bein eine halbe Stunde lang in einem mit Wassercrotonextrakt gefüllten Glascylinder hangen, worauf die Reflexe auf die übliche Weise geprüft werden, indem beide Beine mit 0,66 $^0/_0$-iger Salszäure in Berührung gebracht werden: Reflexbewegungen treten nach Verlauf einiger Sekunden gleichzeitig in beiden Beinen auf.

## Wirkung auf isolirte Nerven und Muskeln.

### Versuch 82.

Die Nervi ischiadici eines Frosches werden beide in derselben Weise auspräparirt, sie werden oben dicht am Becken abgeschnitten und unten mit den resp. Beinen in Verbindung gelassen. Nach Entfernung der Haut, werden die beiden Beine (nebst den auspräparirten Nerven) vom Rumpfe getrennt, in ein passendes gläsernes Gefäss gelegt und mit physiologischer Kochsalzlösung übergossen, bis sie ganz davon bedeckt sind. Dann werden die auspräparirten Nervi ischiadici in je eine kleine gläserne Schale gelegt, die so viel physiologische Kochsalzlösung enthällt, dass die resp. Nerven bis zu einer gewissen Länge davon vollständig bedeckt werden. Diese Nerven werden nun mittelst eines schwachen faradischen Stromes gereizt, wobei deutliche Kontraktionen in den resp. Beinen eintreten; die zur Erzeugung deutlich wahrnehmbarer Kontraktionen nöthige minimale Stromstärke ist dabei für beide Präparate dieselbe. Nachdem also auf diese Weise ermittelt worden, dass die beiden Nerven ebendieselbe Reizbarkeit besitzen, wird die physiologische Kochsalzlösung der einen Schale durch die gleiche Menge von neutral reagirendem Kochsalzcrotonextrakt, der in 1 Cc. circa 0,013 G. Crotin ent-

hält, ersetzt. Nach einer Stunde ist der Nerv in der physiologischen Kochsalzlösung ebenso reizbar wie vorhin, der in der Crotinlösung dagegen nicht; bei diesem ist jetzt zur Erzeugung von Kontraktionen ein stärkerer Strom erforderlich, und zwei Stunden später ist die Reizbarkeit dieses Nerves noch um ein geringes geschwächt, die des anderen dagegen unverändert. Der Versuch muss für diesen Tag abgebrochen werden.

Am folgenden Morgen, nach Verlauf von 16 Stunden, ist die Reizbarkeit des in der physiol. Kochsalzlösung liegenden Nerves unerheblich gemindert, die des anderen vollständig geschwunden, abgesehen von dem unmittelbar ans Bein stossenden Theile desselben, der nicht in der Giftlösung gelegen hat. Dieser Theil ist ebenso reizbar wie der entsprechende Theil des anderen Nerves.

### Versuch 83.

Die Hinterbeine eines Frosches werden, nachdem die Haut abgezogen worden, vom Rumpfe getrennt und in physiologische Kochsalzlösung gelegt; die ihnen anhaftenden Muskeln werden mit Hülfe eines sehr schwachen faradischen Stromes auf ihre Reizbarkeit hin geprüft. Nachdem auf diese Weise ermittelt worden ist, dass die gleichnamigen Muskeln der resp. Beine genau die gleiche Reizbarkeit aufweisen, wird das eine Bein in denselben Crotonextrakt, der im vorigen Versuch zur Verwendung kam, gelegt, während das andere in der physiol. Kochsalzlösung liegen bleibt. Nach einer Stunde zeigen die Muskeln des letzteren die gleiche Reizbarkeit wie vorher, die des ersteren hingegen sind viel weniger reizbar als zu Anfang des Versuches. Nach 3 Stunden ist die Reizbarkeit der Muskeln des vergifteten Beines noch mehr abgeschwächt, so dass erst bei relativ sehr starkem Strom schwache Kontraktionen eintreten, beim anderen Bein hingegen hat sich die Reizbarkeit der Muskeln noch wenig verringert.

Als die Präparate am folgenden Morgen, nach Ver-

lauf von 16 Stunden, abermals untersucht werden, ist die Reizbarkeit der Muskeln des in der physiologischen Kochsalzlösung liegenden Präparates immer noch nur wenig vermindert, während sie dem vergifteten Beine gänzlich abhanden gekommen ist.

### Versuch 84.

An den isolirten Musculi gastrocnemii eines anderen Frosches werden ähnliche Versuche gemacht. Das Resultat ist dem beim Versuche 83 erhaltenen ganz analog. Zugleich ist der vergiftete Muskel stärker kontrahirt und steifer als der des Kontrollpräparats.

Das Crotin hat also eine lokal lähmende Wirkung sowohl auf die Nerven als auch auf die Muskeln des Frosches, wenn sie mit einer mittelstarken Lösung des Giftes in Berührung gebracht werden. Ausserdem werden die isolirten Muskeln kontrahirt und abnorm steif. Dass keine derartige deutliche lähmende Wirkung auf Nerven und Muskeln bei Applicirung des Giftes an lebende Thiere stattfindet, haben wir aus dem Vorhergehenden ersehen. Die auffallende Starrheit und Steifheit, die bei den mit grösseren Dosen vergifteten Thieren eintrat, dürfte jedoch einer ähnlichen Wirkung des Giftes zuzuschreiben sein. Diese Wirkung trat aber bei den Thieren sehr spät auf.

---

Bei den Versuchen mit Ricin, die ich zum Vergleich an Fröschen angestellt habe, traten ziemlich die gleichen Symptome auf wie bei der Vergiftung mit Crotin. Diese Symptome traten jedoch bei der Ricinvergiftung viel später ein; erst 24 Stunden nach der Vergiftung oder noch später kamen deutliche Symptome centraler Lähmung zum Vorschein. Zu Beginn derselben stellten sich in ein paar Fällen auch geringe Krämpfe, wenigstens in den hinteren Extremitäten, ebenso wie Brechbewegungen ein, was ich bei crotinvergifteten Fröschen nie wahrgenommen habe. Uebrigens scheint das Ricin, nach den von mir gemachten

Erfahrungen zu urtheilen, Fröschen gegenüber ein relativ wenig kräftiges Gift zu sein, was um so auffallender ist, als es Warmblütern gegenüber sich im Allgemeinen als sehr giftig erweist. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen waren ungefähr die gleichen wie bei der Crotinvergiftung.

## 2. Fische.

### Versuch 85.

*Hecht,* Gewicht 1,000 G.

$^{25}/_{1}$ 96. Subcutan 7 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,014 G. Crotin enthält. Scheint sofort krank zu werden, dreht sich langsam im Wasser um, nach 15 Minuten hält er sich meist in einer Seitenlage, hat Dyspnoë. Ist 4 Stunden später todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,10 G.

Application: subcutan.

Lebensdauer: 4 Stunden.

Sektion. Keine deutlichen Veränderungen.

### Versuch 86.

*Hecht,* Gewicht 275 G.

$^{25}/_{1}$ 96. Nachm. 12,40 Uhr. Subcutan 1 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

Nachm. 12,50 Uhr. Wenn das Thier beunruhigt wird, macht es bei weitem nicht so heftige Bewegungen wie vorher, in Seitenlage oder eine sonstige abnorme Lage versetzt, verharrt es oft eine Weile drin, ehe es seine normale Lage wieder einnimmt.

Nachm. 12,55 Uhr. Hat Dyspnoë.

Nachm. 4 Uhr. Starke Dyspnoë. Macht keine spontanen Bewegungen, falls es nicht sehr beunruhigt wird. Wenn es z. B. aus dem Wasser herausgenommen wird, bewegt es den Schwanz sehr wenig. Wenn es im Wasser in abnorme Lage versetzt wird, verharrt es stets eine län-

gere oder kürzere Zeit in derselben; alle spontanen Bewegungen, zu denen man es veranlassen kann, sind äusserst schwach und langsam.

Nachm. 6 Uhr. Keine Veränderung.

Nachm. 7,40 Uhr. Das Thier ist todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,043 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: 9 Stunden.

Eingehendere Versuche an Fischen habe ich nicht gemacht. Aus den angeführten Beispielen geht indessen hervor, dass das Crotin auch Fischen (Hechten) gegenüber giftig ist, und zwar, wie es scheint, mindestens doppelt so giftig wie Fröschen gegenüber. Deutlich hervortretende Vergiftungssymptome sind Lähmung (wahrscheinlich central) und Dyspnoë.

---

## Wirkung auf warmblütige Thiere.

### 1. Säugethiere.

Kaninchen.

*Subcutane Applikation.*

**Versuch 87.** (Dorpat).

*Kaninchen,* Gewicht 2,000 G.

$^{28}/_{11}$ 95. Mittags 12 Uhr. Subcutan 2 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, ungefähr 0,008 G. Crotin in 1 Cc. Keine wahrnehmbare Wirkung.

$^{29}/_{11}$. Immer noch keine Wirkung.

Vorm. 11 Uhr. Subcutan 4 Cc., des ebengenannten Crotonextraktes. Keine Wirkung.

$^{30}/_{11}$. Immer noch keine deutliche Veränderung.

$^{1}/_{12}$. Geringe Eiterung an den Injektionsstellen. (Der verwendete Extrakt enthielt Spuren von Crotonolsäure.)

$^{10}/_{12}$. Fortwährende Eiterung an den Injektionsstellen und jetzt auch leichte Nekrose, im Uebrigen aber ist das Thier immer noch gesund, ist aber etwas abgemagert.

Vorm. 10 Uhr. Bekommt subcutan 8 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. Crotin enthält. Nach einigen Stunden ist das Thier krank, liegt meist ganz still auf der einen Seite, läuft schlecht und sehr ungern; reagirt langsam und etwas schwach auf mechanische Reizung, etwas stumpfsinnig.

$^{11}/_{12}$. Ungefähr wie gestern Abend. Hat seit der letzten Injektion nichts gefressen.

$^{12}/_{12}$. Der Zustand fast unverändert; hat jedoch ein wenig gefressen.

$^{13}/_{12}$. Hat gefressen und ist wieder recht munter.

Vorm. 11,30 Uhr. Bekommt subcutan 14 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes, 0,011 G. Crotin in 1 Cc. Die Injektionen dauern eine Viertelstunde fort, während deren keine Wirkung wahrnehmbar ist. Nach Aufhören der Injektionen liegt das Thier 5 Minuten lang ganz still auf der einen Seite, bekommt dann allgemeine Krämpfe und Dyspnoë und stirbt um 12 Uhr.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,044 G.

Letale Dosis » » » : 0,154 G.

Lebensdauer nach der letzten Vergiftung: $^1/_4$ Stunde.

Sektion. In der Schleimhaut im Pylorustheile des Magens einige gerundete Ulcerationen, die grösste beinahe 1 Cc. im Durchmesser. Sonst keine makroskopischen Veränderungen (mit Ausnahme der vorhin erwähnten Eiterungen mit geringer Nekrose).

### Versuch 88. (Strassburg).

*Kaninchen*, Gewicht 1,500 G.

$^{30}/_6$ 96. Nachm. 3 Uhr. Subcutan 5 Cc. desselben Crotonextraktes, der beim nächstvorhergehenden Versuch zur Verwendung kam.

Erst am vierten Tage scheint das Thier deutlich erkrankt zu sein, hat dann fast keinen Appetit, ist matt und schwach. Am sechsten Tage zeigt sich Nekrose an der Injektionsstelle. Im Laufe der nächstfolgenden Tage wird das Thier wieder munterer, obgleich die Nekrose sich allmählich vermehrt.

Nach zwei Wochen wird das Thier getödtet. Bei der Sektion kommen keine anderen makroskopischen Veränderungen als die genannte Nekrose zum Vorschein.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,043 G.

### Versuch 89. (Strassburg).

*Kaninchen,* Gewicht 1,500 G.

$^{30}/_{6}$ 96. Nachm. 3 Uhr. Subcutan 10 Cc. Wassercrotonextrakt, etwa 0,013 G. Crotin in 1 Cc. Das Thier wird nach einigen Stunden etwas krank, weigert sich dargebotene Nahrung anzunehmen, sitzt am liebsten still im Käfig, ist nicht so lebhaft wie vor der Vergiftung.

$^{1}/_{7}$. Scheint etwas träger und schwächer als gestern zu sein.

$^{3}/_{7}$. Hat noch nicht gefressen, liegt auf dem Bauch mit halbgeschlossenen Augen und reagirt wenig, wenn es beunruhigt wird; ist sehr schwach, läuft schlecht; hat Dyspnoë, zeigt Symptome von Blefaroadenit, und Thränenflüssigkeit sondert sich in abnorm reichlicher Menge ab.

$^{4}/_{7}$. Vorm. 10 Uhr. Noch schwächer als gestern. Sonst keine Veränderung. Der Harn enthält eine geringe Menge von gerinnbarem Eiweiss[1].

Nachm. 2 Uhr. Das Thier ist gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,086 G.

Lebensdauer: 95 Stunden.

Bei der nach einer halben Stunde vorgenommenen Sektion ist Leichenstarrheit bereits eingetreten. An den In-

[1] Vor der Prüfung auf Eiweiss wird zuerst das Phosphat mit Hülfe von Kalkmilch entfernt.

jektionsstellen geringe Anschwellung, das subcutane Bindegewebe von einem schwach rothgefärbten Oedem durchfeuchtet, aber weder Eiterung noch Nekrose findet sich vor. Herz und Lungen zeigen keine makroskopischen Veränderungen. Die Leber ist dunkel und sehr blutreich, in den grösseren Gefässen derselben gibt es dunkle Blutgerinnsel. Auch die Nieren sind blutreich. In der Schleimhaut des Ventrikels findet sich eine bedeutende Zahl stecknadelkopfgrosser bis hanfsamengrosser, völlig zirkelrunder, fast schwarzrother Blutungen, von denen ein Theil in Geschwüre von entsprechender Grösse übergegangen ist. Diese Geschwüre haben den Charakter von typischer Ulcera rotunda. Das herausgedrungene Blut ist, wie gewöhnlich, durch Einwirkung des Magensaftes in eine dunkel rothbraune Masse (Hämatin) umgewandelt worden. Die Gefässe des Mesenteriums und der Därme dunkel und injicirt. Sowohl im Dickdarm wie in den Dünndärmen vereinzelte Blutungen unter der Schleimhaut, und die Därme sind im Allgemeinen etwas röthlich braun (infolge von Imbibition von methämoglobinhaltigem Blut?). In der Harnblase ein trüber, gerinnbares Eiweiss enthaltender Harn.

### Versuch 90. (Dorpat).

*Kaninchen,* Gewicht 2,200 G.

$^{23}/_{12}$ 95. Nachm. 5 Uhr. Subcutan 20 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc. Keine sofortige Wirkung. Nach einigen Stunden ist das Thier etwas krank, ist etwas stumpf und still.

$^{24}/_{12}$. Hat seit der Vergiftung nichts gefressen, liegt meist still, hat etwas Dyspnoë; die Respirationsfrequenz ist 136; der Puls ist ziemlich schwach, Frequenz 216; fühlt sich kalt an; geht etwas schlecht.

$^{15}/_{12}$. Vorm. 11 Uhr. Sehr krank und stumpfsinnig, hat nichts gefressen, hat oft Krämpfe in den Extremitäten und in den Rückenmuskeln, liegt übrigens ganz still, ver-

mag nicht zu gehen; Puls sehr schwach und etwas unregelmässig, Frequenz 50 (der Puls lässt sich nur mit Hülfe des Stetoskops zählen); hat Dyspnoë, Respirationsfrequenz 60.

Mittags 12 Uhr stirbt das Thier, und zwar anscheinend an Respirationslähmung.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,109 G.

Lebensdauer: 43 Stunden.

Sektion. Im Cardialtheil des Magens einige punktförmige Echymosen. Die Därme etwas hyperämisch. Die Leber zeigt Muskatnuss-struktur. Sonst sind keine makroskopischen Veränderungen zu finden.

### Versuch 91. (Upsala).

*Kaninchen,* Gewicht 1,000 G.

$^{23}/_{11}$ 96. Mittags 12 Uhr. Subcutan 2 Cc. Crotonextrakt, 0,017 G. Crotin in 1 Cc. Vor der Injektion war die Temperatur im Rectum 39°,5 C.

| Zeit. | Temperatur. |
|---|---|
| $12^h\ 5^m$ | 38°,95 C. |
| $12^h\ 10^m$ | 38°,85 |
| $12^h\ 15^m$ | 38°,6 |
| $12^h\ 20^m$ | 38°,4 |
| $12^h\ 50^m$ | 37°,8 |
| $1^h\ 20^m$ | 37°,6 |
| $1^h\ 50^m$ | 37°,7 |
| $7^h$ | 39°,8 |

Das Thier befindet sich anscheinend ziemlich wohl, die Kräfte scheinen kaum verringert zu sein, es läuft leidlich gut, zieht sich aber am liebsten in eine Ecke zurück, wo es dann ganz still liegen bleibt. Verzehrt nicht dargebotene Nahrung. Hat nicht Dyspnoë.

$^{24}/_{11}$. Vorm. 10 Uhr. Die Temperatur ist 40°,5. Hat sehr mässige, kaum wahrnehmbare Dyspnoë, läuft etwas schlecht.

Nachm. 4,20 Uhr. Die Temperatur ist 40°,2. Der Zustand nicht merkbar verändert.

$^{25}/_{11}$. Die Temperatur hält sich den ganzen Tag um 40° C. herum, und das allgemeine Befinden ist ziemlich wie gestern.

$^{26}/_{11}$. Nachm. 7 Uhr. Die Temperatur ist 40°,55. Das Thier ist etwas stumpf und träge, eine deutliche Lähmung ist jedoch nicht zu bemerken. Hat seit der Vergiftung fast nichts gefressen.

$^{27}/_{11}$. Vorm. 11 Uhr. Die Temperatur ist 39°,8. Hat noch immer nur sehr geringe Dyspnoë; eine deutliche Lähmung ist noch nicht vorhanden. Hat fast keinen Appetit. Liegt wie gewöhnlich still, zittert ein wenig am Kopfe.

Nachm. 2 Uhr. Temperatur 40°,1.

$^{28}/_{11}$. Nachm. 6 Uhr. Das Thier liegt auf der einen Seite und mit beinahe geschlossenen Augen, vermag weder zu gehen noch zu stehen, hat Dyspnoë, es gebraucht beim Athmen accessorische Respirationsmuskeln, die Einathmungen sind jedoch nicht tief, sondern oberflächlich. Dieser Zustand verbessert sich nicht mit Hülfe künstlicher Respiration oder durch das Einblasen von Luft in die Lungen. Die Respirationsfrequenz ist 44 in der Minute. Das Herz arbeitet leidlich gut mit einer Frequenz von 156 in der Minute. Temperatur im Rectum 34° C. Das Thier macht zuweilen kleine Bewegungen mit Kopf und Füssen, was jedoch nicht auf Krämpfen zu beruhen scheint. Die Bindehaut der Augen ist etwas feucht und ihre Gefässe ein wenig injicirt. Normale Exkremente gehen ab. Deutliche, wiewohl etwas schwache, Reflexe sowohl seitens der Konjunktiva als der Haut. Die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten scheinen etwas steif zu sein.

Nachm. 6,30 Uhr. Der Zustand hat sich noch mehr verschlimmert; das Athmen äusserst schwach, die Herz-

thätigkeit etwas abgeschwächt. Beim Einschneiden in die Haut giebt das Thier durch Mundbewegungen seinen Schmerz zu erkennen, ohne jedoch einen wahrnehmbaren Laut fertig zu bringen. Wird durch Abschneidung des Halsmarks getödtet.

Das Blut, das sofort untersucht wird, ist sehr dunkel und dickfliessend, koagulirt, jedoch später als normalerweise, es gibt deutliches Oxihämoglobinspektrum, enthält nicht Methämoglobin. Die Blutkörperchen haben abnorme, unregelmässige Formen, ein Theil derselben sind zu unregelmässigen Klümpchen zusammengeklebt.

Bei der Sektion erweisen sich Därme und Leber als etwas hyperämisch; in der Cardialhälfte des Ventrikels ist die Schleimhaut an einigen Stellen (vom Magensaft) hinweggefressen, sonst keine deutlichen makroskopischen Veränderungen. In der Harnblase Harn, der Eiweiss, nicht aber Blut enthält.

Letale Dosis pro Kilo Körperwicht: 0,034 G.

Lebensdauer: etwa 128 Stunden[1].

*Intravenöse Applikation.*

**Versuch 92.** (Dorpat).

*Kaninchen,* Gewicht 2,200 G.

$^{29}/_{11}$ 95. Nachm. 5 Uhr. Vena jugularis sin. wird blossgelegt und geöffnet; dann wird eine verschliessbare Injektionskanüle eingeführt. Durch diese werden 4 Cc. (= 4 PRAVA'sche Spritzen) Kochsalzcrotonextrakt in die Vene vorsichtig eingespritzt. 1 Cc. der Giftlösung enthält ungefähr 0,008 G. Crotin. Die Injektionen finden in regelmässigen Zwischenräumen von je 4 Minuten statt. Nach der Vergiftung sitzt das Thier still im Käfig, scheint etwas matt zu sein.

---

[1] Auch wenn der Halsschnitt nicht gemacht worden wäre, würde doch das Thier offenbar binnen ein paar Stunden gestorben sein.

$^{30}/_{11}$. Hat etwas gefressen, sitzt ganz still, ist matt, hat Dyspnoë.

$^{1}/_{12}$. Wird am Morgen im Käfig todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,0145 G.

Lebensdauer: etwa 36 Stunden.

Sektion. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle erweist sich diese als mit einem mindestens 50 Cc. betragenden, dunkelrothen, flüssigen Transsudat ohne Blutkörperchen angefüllt. Das Transsudat erweist sich bei spektroskopischen Untersuchungen als reich an Oxihämoglobin, enthält daneben aber auch deutliche Mengen von Methämoglobin. Ganz ähnlich gefärbt ist auch der Harn, der jedoch nicht in genügender Menge vorhanden ist um eine eingehende Untersuchung zu ermöglichen. In der Brusthöhle findet sich ebenfalls ein Transsudat von der nämlichen Beschaffenheit, während die Pericardialhöhle davon frei ist. Die Därme zeigen von aussen ein fast ganz normales Aussehen, nur eine etwa 10 Cm. lange Stelle des unteren Dünndarms sieht dunkel schwarzroth aus und erweist sich bei der Eröffnung als gleichmässig stark geröthet. Die Schleimhaut scheint an einigen Stellen im Abstossen begriffen zu sein. Auch ist sie durchweg verdickt; an allen übrigen Stellen macht die Schleimhaut des Magens und des Darmgangs einen durchaus normalen, blassen Eindruck. Der Dickdarm ist mit festen Kothballen erfüllt, wie denn auch im Leben kein Durchfall bestanden hat. Der Processus vermiformis ist weder geröthet noch angeschwollen. Die Nieren sind an den Durchschnittflächen im Marktheil dunkler als normalerweise, jedoch ist nirgends etwas vom Embolien oder Hämorrhagien wahrnehmbar. Die Milz ist klein und gerunzelt. Die Leber zeigt eine überaus deutliche Muskatnuss-struktur in allen ihren Lappen. Die Mesenterialdrüsen haben eine dunkle Farbe, sind jedoch nicht hämorrhagisch. Die Lunge zeigt in mehreren Lappen beiderseits sich äussert luftarm, was vielleicht auf Hypostaten beruht. An der Schnittfläche qvillt an diesen Stellen sehr reichlich Blut hervor. Bei der Schwimmprobe sinken jedoch diese Stellen nicht. Das Herz

ist prall angefüllt mit festen Gerinnseln sowohl rechts als links. Nach Entfernung derselben zeigen sich im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel einzelne, aber unbedeutende subendocardiale Echymosen; links sind ihrer keine zu finden, wohl aber finden sich unter dem Pericard des linken Ventrikels Blutaustritte.

### Versuch 93. (Upsala).

*Kaninchen,* Gewicht 1870 G.

$^{6}/_{4}$ 96. Vorm. 10 Uhr. In Vena jugularis dextra werden 7 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, ungefähr 0,013 C. Crotin in 1 Cc., eingespritzt. Das Thier erkrankt fast sofort, liegt ganz ruhig, nimmt dargebotene Nahrung nicht entgegen.

$^{7}/_{4}$. Liegt wie gestern. Hat Dyspnoë. Der Harn ist sehr trübe, bräunlich roth, gibt nach der Filtrirung deutliche Reaktionen auf gerinnbares Eiweiss, und auch bei Anstellung der HELLER-TEICHMANN'schen Probe erhält man positiven Ausschlag. Die entstandenen Häminkristalle sind sehr zahlreich. Bei spektroskopischer Untersuchung bekommt man Methämoglobinspektrum.

$^{8}/_{4}$. Das Thier ist in der Nacht gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,047 G.

Lebensdauer: etwa 36 Stunden.

Sektion. Namentlich an einigen kleineren Flächen der Cardialhälfte des Ventrikels sind die Gefässe stark angefüllt, ohne eigentliche Blutungen. Auch die Schleimhaut der Harnblase ist hyperämisch und enthält eine mässige Menge trüben, braunrothen Harns, der gerinnbares Eiweiss und Methämoglobin enthält.

### Versuch 94. (Dorpat).

*Kaninchen,* Gewicht 1,500 G.

$^{20}/_{12}$ 95. Vorm. 11,30 Uhr. Das Thier wird aufgebunden und eine Injektionskanüle in Vena jugularis dextra eingeführt. Durch dieselbe werden im Ganzen 10 Cc. Koch-

salzcrotonextrakt eingespritzt. Die Giftlösung enthält 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

| Zeit. | Puls. | Respiration. | |
|---|---|---|---|
| $11^h\ 35^m$ (nach d. Aufbind.) | 272 | 52 | |
| $11^h\ 40^m$, nach d. 1:sten Spritze | 220 | 124 | |
| $11^h\ 44^m$ » 2:ten » | 200 | 96 | |
| $11^h\ 47^m$ » 3:ten » | 200 | 108 | |
| $11^h\ 50^m$ » 4:ten » | 208 | 112 | |
| $11^h\ 54^m$ » 5:ten » | 208 | 80 | |
| $11^h\ 58^m$ » 6:ten » | 200 | 72 | Krämpfe in den Extremitäten. |
| $12^h\ 2^m$ » 7:ten » | 200 | 64 | |
| $12^h\ 6^m$ » 8:ten » | 204 | 68 | |
| $12^h\ 9^m$ » 7:ten » | 208 | 76 | |
| $12^h\ 12^m$ » 10:ten » | 220 | 60 | |
| $12^h\ 13^m$ —— | 232 | 48 | Wird losgebunden. |

Nachdem das Thier losgebunden worden, geht es ziemlich unsicher, hat etwas Dyspnoë. Puls und Respiration ungefähr wie beim Losbinden; fühlt sich kalt an, friert.

Einige Stunden später kann das Thier nicht mehr gehen oder stehen, liegt ganz still und frisst nichts.

Abends 11 Uhr. Noch am Leben.

$^{21}/_{12}$. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,08 G.

Lebensdauer: etwa 15 Stunden.

Sektion. Dickdarm und Dünndarm diffus braunröthlich, vielleicht mit Methämoglobin embibirt; der Inhalt sehr gering, etwas braunröthlich gefärbt, ausgenommen im Blinddarm, wo reichliche normale Fäkalmassen vorhanden sind. Im Magen mehrere Echymosen von verschiedener Grösse, die kleinsten leinsamengross, die grössten 1 Cm. im Durchmesser; diese Echymosen sind theilweise in Geschwüre übergegangen. Leber und Milz etwas blutreich. Im Herz-

beutel eine kleine Menge braunroth gefärbter, fast klarer Flüssigkeit, die Methämoglobin enthält; in der linken Kammer und im linken Vorhof einige kleine Echymosen. Die Lungen normal. In der Schilddrüse grosse Echymosen.

*Stomachale Applikation.*

**Versuch 95.**

*Kaninchen,* Gewicht 1,500 G.

$^{18}/_{12}$ 95. Vorm. 10 Uhr. Bekommt per os 25 Cc. Crotonextrakt, 0,014 G. Crotin in 1 Cc. Noch am Abend keine Wirkung.

$^{19}/_{12}$. Hat nichts gefressen; liegt still, vermag zu laufen, aber schlecht.

$^{20}/_{12}$. Wie gestern.

$^{21}/_{12}$. Hat sich erholt, frisst, scheint nicht mehr krank zu sein.

$^{30}/_{12}$. Noch gesund.

Nachm. 6 Uhr. Bekommt per os 50 Cc. Crotonextrakt, 0,013 G. Crotin in 1 Cc.

Eine halbe Stunde später liegt das Thier meist still, geht schlecht, die hinteren Beine etwas schleppend, fühlt sich kalt an; hat wenig Dyspnoë; das Herz arbeitet leidlich gut.

$^{31}/_{12}$. Hat gefressen, läuft gut, sitzt aber am liebsten ganz still und ist offenbar nicht ganz gesund.

$^{2}/_{1}$ 96. Hat sich vollständig erholt.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht, resp. 0,233 und 0,433 G.

Schweine.

**Versuch 96.**

*Schweinchen,* Gewicht 7,000 G.

$^{11}/_{12}$ 95. Mittags 12 Uhr. Bekommt subcutan 8 Cc. Crotonextrakt, 0,011 G. Crotin in 1 Cc.

Nach einer bis zwei Stunden ist das Thier offenbar etwas krank, grunzt schlecht, frisst nichts, liegt am liebsten ganz still, jedoch nicht paretisch.

$^{12}/_{12}$. Vorm. Hat ein bischen gefressen, sonst wie gestern.

Nachm. 6 Uhr. Hat sich ziemlich erholt.

$^{13}/_{12}$. Scheint ganz munter zu sein; hat gut gefressen.

Vorm. 11,15—11,30 Uhr. Bekommt subcutan 14 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. Crotin enthält. Während der Injektionen steigert sich die Pulsfrequenz etwas, von 108 bis auf 150. Nachher liegt das Thier ruhig, grunzt kaum, vermag zu stehen und zu gehen, aber liegt am liebsten ganz still, frisst nichts.

$^{14}/_{12}$. Hat sich ziemlich erholt.

$^{15}/_{12}$. Frisst gut; ist, wie es scheint, ganz munter. Hat jedoch an den Injektionsstellen Eiterung bekommen.

$^{18}/_{12}$. Noch keine Veränderung.

Vorm. 9,30—9,55 Uhr. Bekommt in Vena jugularis sin. 8 Cc. Crotonextrakt, 0,014 G. Crotin in 1 Cc. Jede vierte Minute wird 1 Cc. injicirt. Während der Injektionen bleibt der Puls fast normal; die Respiration steigert sich nach den letzten 2 Einspritzungen etwas, von 80 bis auf 98; etwas dyspnoëisch. Nachdem das Thier losgebunden worden ist, geht es etwas unsicher, grunzt schlecht, verzehrt nicht die ihm angebotene Nahrung, legt sich bald; die Respiration fortwährend etwas dyspnoëisch. Nach einer halben Stunde ist die Respirationsfrequenz wieder ganz normal. Liegt still, aber zittert, wie vom Frieren.

Mittags 12 Uhr. Das Thier ist wieder ganz munter, grunzt und frisst.

$^{20}/_{12}$. Nachm. 5,13—5,57. Bekommt in Vena jugularis dextra 16 Cc. Crotonextrakt, 0,013 G. Crotin in 1 Cc.

| Zeit. | Puls. | Respir. | |
|---|---|---|---|
| $5^h$ $10^m$ | 96 | 48 | |
| $5^h$ $13^m$, nach d. 1:sten Spritze | 92 | 48 | |
| $5^h$ $16^m$ » 2:ten » | 96 | 56 | |
| $5^h$ $19^m$ » 3:ten » | 120 | 120 | Etwas Dyspnoë. |
| $5^h$ $22^m$ » 4:ten » | 120 | 120 | Dyspnoë u. Unruhe. |
| $5^h$ $25^m$ » 5:ten » | 128 | 128 | » » |
| $5^h$ $28^m$ » 6:ten » | 184 | 144 | » » |
| $5^h$ $31^m$ » 7:ten » | 160 | 148 | » » |
| $5^h$ $34^m$ » 8:ten » | 136 | 148 | » » |
| $5^h$ $37^m$ » 9:ten » | 136 | 136 | Noch immer Dyspnoë; die Athemzüge werden tiefer; die Herzschläge oft kaum zu zählen, theilweise deshalb, weil das Thier unruhig ist. |
| $5^h$ $40^m$ » 10:ten » | 132 | 132 | |
| $5^h$ $43^m$ » 11:ten » | 136 | 124 | |
| $5^h$ $45^m$ » 12:ten » | 136 | 136 | |
| $5^h$ $48^m$ » 13:ten » | 128 | 128 | |
| $5^h$ $51^m$ » 14:ten » | 128 | 88 | |
| $5^h$ $54^m$ » 15:ten » | 120 | 68 | |
| $5^h$ $57^m$ » 16:ten » | 120 | 48 | |
| $6^h$ —— | 108 | 44 | Noch immer Dyspnoë. |

Wird losgebunden; bleibt auf dem Brette regungslos liegen; wenn man es aufhebt, fällt es sofort wieder hin, so bald man es loslässt. Hat noch Dyspnoë, mit niedriger Frequenz; fühlt sich besonders an den Beinen sehr kalt an; die Herzthäthigkeit bessert sich allmählich.

In den Käfig gebracht, liegt es auf der einen Seite ganz still und apathisch da, reagirt nicht auf mechanische Reizung.

Abends 7 Uhr. Hat sich ein wenig erholt, macht einen Versuch sich aufzurichten, was ihm jedoch nicht gelingt, bis man ihm zu Hülfe kommt; steht dann einige Sekunden lang ganz still, legt sich wieder hin und bleibt dann regungslos und apathisch liegen, mit Dyspnoë und unbeweglichen, halb geschlossenen Augen. (Etwas Harn scheint abgegangen zu sein.)

Nachm. 11 Uhr. Liegt wie vorher; wenn man ihm hilft, vermag es sich doch aufzurichten; grunzt schwach einige Male, legt sich sofort wieder hin; sonst wie vorher.

$^{21}/_{12}$. Hat sich ganz gut erholt, hat gefressen, ist jedoch noch etwas krank, liegt am liebsten still, steht auf, wenn man es beunruhigt.

$^{22}/_{12}$. Scheint ganz gesund und munter zu sein, frisst gut; keine Diarrhöe.

$^{23}/_{12}$. Wie gestern.

Vorm. 11 Uhr. Wird durch Entblutung getödtet. Arteria carotis communis wird geöffnet. Das Blut[1] zeigt makroskopisch keine Veränderung, Menge und Zeit der Gerinnung normal.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht resp.: 0,012 (subcutan), 0,022 (subc.), 0,016 (intravenös) und 0,03 (intrav.) G.

Sektion. In der Schleimhaut des Magens 3 hanfsamengrosse, röthliche Geschwüre. Sonst ist makroskopisch nichts zu erblicken.

### Versuch 97.

*Schweinchen,* Gewicht 5,000 G.

$^{7}/_{4}$ 96. Mittags 12 Uhr. In Vena jugul. dextra werden 6 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, 0,014 G. in 1 Cc., eingespritzt. Das Thier liegt dann ganz still und frisst nichts.

$^{8}/_{4}$. Frisst fast gar nichts, liegt meist still.

$^{9}/_{4}$. Frisst wenig. Beide Ohren sind blauroth geworden; ebenso die Schnauze.

$^{10}/_{4}$. Die Ohren haben am unteren Theil wieder ihre normale Farbe; zwischen den bläulich rothen und den normal gefärbten Theilen besteht eine ziemlich scharfe Grenze. An den Rändern der Augenlieder sondert sich eine erhebliche Menge Eiter und Schleim (Blefaroadenit) ab. Scheint im Uebrigen ganz munter zu sein.

$^{11}/_{4}$. Keine Veränderung.

Im Laufe der nächstfolgenden Tage verringert sich die cyanotische Röthung der Ohren allmählich und ver-

[1] Es wird zum Versuch 17 angewendet.

schwindet schliesslich ganz. Auch der Blefaroadenit nimmt ab.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,017 G.

Applikation: intravenös.

### Versuch 98.

*Schweinchen,* Gewicht 4,000 G.

$^{22}/_{5}$ 96. Nachm. 7 Uhr. Subcutan 30 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, 0,013 G. in 1 Cc.

Nachm. 7,10 Uhr. Das Thier fängt an zu frieren und zu zittern, liegt übrigens ganz still und ist offenbar krank.

Nachm. 7,35 Uhr. Bekommt Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes, ist still und stumpf. Wenn man es aufrichtet, lässt es den Hinterkörper bald zu Boden sinken und legt sich wieder hin.

Nachm. 8,30 Uhr. Liegt auf der Seite mit halbgeschlossenen Augen und hat fortwährend Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes. Kann laufen, aber schlecht.

Nachm. 9 Uhr. Liegt wie vorher, hat aber die Kräfte zum Theil wiedererlangt; läuft besser und grunzt kräftiger als vorher, wenn es beunruhigt wird. Die Haut über einer der Injektionsstellen ist braunroth.

$^{23}/_{5}$. Keine deutliche Veränderung.

$^{24}/_{5}$. Keine Veränderung. Frisst noch immer sehr wenig.

$^{25}/_{5}$. Frisst eine geringe Menge Milch. Beginnende Nekrose an den Injektionsstellen. An den Rändern der Augenlieder sondert sich Eiter ab (Blefaroadenit). Befindet sich während der nächstfolgenden Tage leidlich gut, die Nekrose vermehrt sich jedoch, und das Thier ist sehr mager geworden.

$^{1}/_{6}$. Nachm. 1 Uhr. Bekommt[1] subcutan 35 Cc. Kochsalzcrotonextrakt, 0,014 G. in 1 Cc.; erkrankt sofort heftig, liegt auf der Seite mit halbgeschlossenen Augen,

[1] Das Thier wiegt jetzt kaum mehr als 3,500 G.

bekommt nach Verlauf von 10 Minuten Erbrechungen, im Maule sondert sich Speichel in reichlicher Menge ab, macht Kaubewegungen, wässerige Excremente gehen ab; bekommt krampfhafte Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes, bisweilen auch in denen der Beine. Das Herz arbeitet schwach, starke Inspirationsdyspnoë. Stirbt 25 Minuten nach der Injektion.

Bei der Sektion, die sofort vorgenommen wird, werden sämtliche Gefässe der Därme und des Mesenteriums stark injiciert befunden und die feineren zeigen sich unter dem Mikroskop mit einer fast homogenen, wie es scheint aus zusammengeschmolzenen Blutkörperchen bestehenden Masse angefüllt. In den Lungen kleinere Blutungen. Das Blut dickfliessend und dunkel; die Blutkörperchen theilweise etwas zusammengeklebt.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,10 G.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,14 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: 25 Minuten nach der letzten Vergiftung.

### Versuch 99.

*Schweinchen,* Gewicht 6,500 G.

$^{29}/_{11}$ 95. Vorm. 11 Uhr bekommt das Thier subcutan 4 Cc. Crotonextrakt[1], 0,008 G. Crotin in 1 Cc. Nach der Vergiftung liegt das Thier den ganzen Tag still, frisst nichts, zeigt aber sonst keine krankhaften Symptome.

$^{30}/_{11}$. Vorm. 10 Uhr. Liegt wie gestern ganz still und hat noch nichts gefressen. Am Abend scheint es ganz gesund zu sein.

$^{3}/_{12}$. Noch gesund.

Vorm. 11,35 bis 12 Uhr. Bekommt 6 Cc. (= 6 Spritzen) Crotonextrakt[1], der in 1 Cc. 0,010 G. Crotin enthält. Die Giftlösung wird in eine Fussvene eingespritzt, alle 5 Minuten

[1] War aus fetthaltigen Samen bereitet und enthielt geringe Mengen Crotonolsäure.

eine Spritze. Nach der dritten Einspritzung wird der Puls unregelmässig, nach der sechsten bekommt das Thier blutige Durchfälle. Wird losgebunden. Ausser den Durchfällen zeigt es nichts auffallendes.

Nachm. 5 Uhr. Hat noch blutige Durchfälle. Liegt am liebsten still, kann jedoch gut stehen und gehen. Puls normal.

$^4/_{12}$. Wird am Morgen bei leidlichem Wohlbefinden angetroffen, d. h. es grunzt noch und verzehrt die ihm vorgesetzte reichliche Nahrung vollständig; im Uebrigen scheint es doch matt zu sein, liegt meist still und hat, wie gestern, reichliche, rothgefärbte, wässerige Durchfälle.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht resp.: 0,005 (subcutan) und 0,009 (intravenös) G.

Da eine möglichst genaue Untersuchung auf das Vorhandensein von Blutaustritten, etwaigen Trombosen und Embolien hin stattfinden soll, so scheint es das Gerathenste das Thier, dessen Tod jedenfalls gewiss nicht an diesem Tage erfolgen würde, durch Entblutung zu entleiben. Es wird daher aufgebunden, und die Carotis communis dextra wird eröffnet, aus der das Blut unter kräftigem Druck herausströmt. Die Menge des ausgetretenen Blutes ist sehr reichlich (225 Cc.). Obwohl es von Anfang an angerührt wird, tritt doch die Gerinnung sehr spät ein, ist dann aber sehr reichlich.

Nach der Eröffnung der Bauchhöhle zeigen sich sämtliche Organe derselben bis auf den Blinddarm, der Entblutung entsprechend, ungemein blass und blutarm. Die Gefässe sind meisst kaum als rothe Striche angedeutet. Das Coecum dagegen, dass beim Schwein bekanntlich spiralig aufgerollt ist, bildet, von Aussen gesehen, eine blutrothe Fläche, welche den Eindruck der schwersten Entzündung macht. Die zu diesem Darm gehörigen mesenterialen Lymphdrüsen sind an den Durchschnittsflächen infolge blutiger Imbibition roth, die übrigen mesenterialen Lymphdrüsen dagegen sind sowohl von Aussen als an den Durchschnittsflächen weiss. Im Mesenterium finden sich nirgends

Blutaustritte, ebensowenig ist das Peritoneum parietale durch darunter befindliche Blutaustritte verfärbt. In der Harnblase findet sich eine mässige Menge hellgelben, klaren Harns. Die Schleimhaut der Harnblase ist ganz blass. Die Milz normal. Die Leber ist vollständig ausgeblutet, hellbraun, ganz normal. Die Nieren zeigen ebenfalls nirgends pathologische Veränderungen. Der Magen ist prall gefüllt mit Speisen. Die Schleimhaut desselben ist durchweg blass und frei von Geschwüren, Blutaustritten und sonstigen Veränderungen. Der ganze Dünndarm ist ebenfalls ohne Veränderungen. In der oberen Hälfte des Dünndarms fehlt der Inhalt ganz, in der unteren Hälfte ist er vollständig flüssig und durch Galle gelblich gefärbt. Im Dickdarm und Mastdarm ist er röthlich grau, verfärbt, jedoch scheinen diese röthlichen, auf Blut zu beziehenden Massen nicht aus dem Dickdarm zu stammen, da dessen Schleimhaut normal ist. Der Inhalt des Dickdarmes ist durchweg flüssig. Das spiralig aufgewundene Darmstück, welches im Wesentlichen dem Blinddarm und dem obersten Abschnitt des Dickdarmes entspricht, ist seinem äusseren entzündeten Aussehen entsprechend auch nach dem Aufschneiden von Innen nicht normal. Die Wandungen sind durchweg verdickt, z. Th. oedematös und z. Th. hämorrhagisch. Die Schleimhaut selbst ist an sehr vielen Stellen nekrotisch und mit grünschwarzen Massen bedeckt.

## Andere Säugethiere.

### Versuch 100.

*Hund,* Gewicht 5,400 G.

$^{2}/_{12}$ 95. Nachm. 4 Uhr. Bekommt in Vena jugularis sin. 5 Cc. eines Crotonextraktes[1], der in 1 Cc. 0,008 G. Crotin enthält (alle 5 Minuten 1 Cc.). Noch nach mehreren Stunden ist keine Wirkung zu sehen.

[1] Enthält Spur von Crotonolsäure.

$^{3}/_{12}$. Wird am Morgen krank gefunden; liegt im Käfig immer still, ist stumpf und matt; vermag jedoch zu gehen, wenn er aus dem Käfig geholt wird, obwohl etwas unsicher. Frisst wenig.

$^{4}/_{12}$. Noch krank, jedoch, wie es scheint, etwas besser als gestern.

$^{5}/_{12}$. Jetzt fast ganz munter.

$^{9}/_{12}$. Noch gesund.

Mittags 12 Uhr. Bekommt in Vena jugularis dextra 5 Cc. Crotonextrakt, 0,010 G. Crotin in 1 Cc. (alle 5 Minuten eine Spritze = 1 Cc.). Nach der 5:ten Einspritzung ist die Herzthätigkeit schwach, wesshalb das Thier nichts mehr bekommt; wird losgebunden. Nach einer halben Stunde hat es Diarrhöe, nach 1 Stunde legt es sich und bleibt dann liegen, ist matt und stumpf, vermag zu gehen, aber etwas schlecht.

$^{10}/_{12}$. Scheint wieder gesund zu sein.

$^{14}/_{12}$. Noch gesund.

Mittags 12 Uhr. Subcutan 14 Cc. Crotonextrakt[1], 0,011 G. Crotin in 1 Cc.

Nachm. 6 Uhr. Nicht munter, liegt meist still, vermag zu gehen, obwohl etwas schlecht. Hat sich erbrochen.

$^{15}/_{12}$. Kein Erbrechen mehr, sonst wie gestern.

$^{16}/_{12}$. Hat an der Injektionsstelle Eiterung und Nekrose sowie etwas hämorrhagisches Oedem der Haut und der subcutanen Bindegewebe bekommen. Hat auch Diarrhöe, im Uebrigen wie gestern.

$^{17}/_{12}$. Noch Diarrhöe: Die Nekrose hat etwas zugenommen, sonst wie gestern. Das Thier hat die ganze Zeit nach der letzten Vergiftung etwas, aber *nicht viel,* gefressen, ist mager geworden.

$^{18}/_{12}$. Wie gestern.

Nachm. 4 Uhr. Das Thier wird durch Entblutung getödtet. Arteria carotis communis wird geöffnet; daraus fliesst das Blut bei leisem Druck heraus. Das Blut ist dun-

[1] Enthält Spur von Crotonolsäure.

kel, koagulirt etwas später als normalerweise, dann aber ist die Febrinbildung reichlich.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht resp.: 0,007 (intravenös), 0,009 (intravenös) und 0,028 G. (subcutan).

Sektion. In den Därmen etwas blutgefärbter Inhalt. Im Dünndarm hie und da Hyperämien; im Dickdarm auf der Höhe der Längsfalten mehrere, theils frische, theils schon verfärbte Geschwüre, die etwa hanfsamengross sind. Sonst sind nirgends pathologische Veränderungen zu sehen (mit Ausnahme der vorhin besprochenen Hautnekrose).

## Versuch 101.

*Hund,* Gewicht 16,000 G.

$^{22}/_{1}$ 96. Mittags 12 Uhr. Subcutan 22 Cc. Crotonextrakt, 0,013 G. Crotin in 1 Cc. Wird unmittelbar nach der Vergiftung aufgeregt, bellt und beisst im Käfig.

1 Stunde später liegt er still und stumm, hat Inspirationsdyspnoë.

Nachm. 5 Uhr. Liegt noch ganz still; wenn er jetzt beunruhigt wird, steht er auf, geht langsam und schlecht einige Schritte, bleibt bald stehen, lässt den Kopf hangen, legt sich bald wieder; ist träge und stumpf, versteht jedoch offenbar Anrede; frisst sehr wenig.

$^{23}/_{1}$. Wie gestern.

$^{24}/_{1}$. Liegt auf der einen Seite ganz still mit halb oder ganz geschlossenen Augen, fühlt sich kalt an (wie vorher), friert; reagirt etwas, wenn man ihn beunruhigt, ist aber offenbar *sehr* stumpf und schwach; frisst sehr wenig, und zwar nur ein wenig Milch. Kann nicht gehen oder stehen.

$^{25}/_{1}$. Wie gestern.

$^{28}/_{1}$. Vorm. 11 Uhr. Liegt auf der einen Seite ganz stumpf da. Vermag kaum die Beine zu bewegen noch die Augen zu öffnen. Reagirt kaum bemerkbar bei irgend welcher Reizung. Respiration äusserst schwach, jedoch wahrnehmbar. Herzthätigkeit schwach.

Da ich an diesen Tage mich genöthigt sehe, meine Arbeit abzubrechen, wird das Thier geschlachtet. Art. carotis communis wird geöffnet. Das Blut ist dunkel, fliesst langsam heraus bei sehr leisem Druck; es koagulirt später als normalerweise.

Toxische (letale) Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,018 G.

Applikation: subcutan.

Sektion. An den Injektionsstellen eine geringe Menge Oedem und unbedeutende Eiterung. Sonst keine makroskopischen Veränderungen.

Bei der Sektion geht Harn ab, der sofort aufgesammelt und auf Eiweiss geprüft wird: er enthält eine reichliche Menge gerinnbares Eiweiss.

### Versuch 102.

*Katze,* Gewicht 2,700 G.

$^{26}/_{12}$ 95. Nachm. 6 Uhr. Subcutan 14 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc. Keine sofortige Wirkung.

Nachm. 9 Uhr. Das Thier geht schlecht. Nachdem es beim Versuch auf das im Käfig befindliche Liegbrett zu springen die Vorderpfoten darauf gelegt hat, bleibt es lange in dieser Stellung stehen ohne einen weiteren Versuch zu machen; nach einigen erfolglosen Versuchen gelingt es ihm hinaufzuspringen. Frisst nichts.

$^{27}/_{12}$. Wie gestern. Liegt still.

$^{28}/_{12}$. Sehr krank; bleibt stets auf der einen Seite ganz still liegen; ist sehr stumpf, vermag weder zu gehen noch zu stehen; hat noch nichts gefressen; hat Dyspnoë.

Nachm. 7 Uhr. Das Thier ist ganz stumpfsinnig und regungslos; hat fortwährend Dyspnoë; Puls sehr schwach; Brechbewegungen; bekommt einmal Krämpfe in den Extremitäten und Opistotonus.

Nachm. 7,15 Uhr ist das Thier todt.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,062 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: 49 Stunden.

Sektion. An einer zweipfenniggrossen Fläche an der linken Seite des Körpers, wo das Gift eingespritzt worden war, sind die Haare nebst der Epidermis abgegangen; im subcutanen Bindegewebe etwas Oedem.

Im Magen, im Uebergangstheil der Cardial- und Pylorushälfte 2 hanfsamengrosse Geschwüre. In der linken Herzkammer mehrere stecknadelkopfgrosse bis leinsamengrosse Echymosen.

### Versuch 103.

*Weisse Ratte,* Gewicht 220 G.

$^{9}/_{12}$ 95. Nachm. 4 Uhr. Subcutan 1 Cc. Crotonextrakt, 0,011 G. Crotin in 1 Cc. Keine wahrnehmbare Wirkung.

$^{10}/_{12}$. Hat nichts gefressen; scheint etwas krank zu sein.

Vorm. 11 Uhr. Bekommt noch 1 Cc. von demselben Extrakte. Nach einigen Stunden matt, geht schlecht, ist wenigstens an den hinteren Extremitäten etwas paretisch. Frisst nichts. Hat Dyspnoë.

$^{11}/_{12}$. Hat noch nichts gefressen; liegt still, ist sehr matt und stumpf; eine wasserklare Flüssigkeit fliesst in reichlicher Menge aus den Augen; wenigstens die hinteren Extremitäten paretisch.

$^{12}/_{12}$. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,1 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: etwa 60 Stunden.

Sektion. An der Injektionsstelle ein schwach rothgefärbtes Oedem. Sonst nichts zu sehen.

### Versuch 104.

*Meerschweinchen,* Gewicht 550 G.

$^{2}/_{12}$ 95. Nachm. 4 Uhr. Bekommt subcutan 2 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,008 G. Crotin enthält.

$^{3}/_{12}$. Liegt still, hat Dyspnoë, hat nichts gefressen. Vorm. 8 Uhr stirbt das Their.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,029 G.

Lebensdauer: 16 Stunden.

Sektion. Keine deutlichen Veränderungen.

## 2. Vögel.

### Versuch 105.

*Ente*, Gewicht 1,550 G.

$^{11}/_{12}$ 95. Mittags 12 Uhr. Subcutan 6 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. Crotin enthält. Noch am Abend ziemlich munter.

$^{12}/_{12}$. Hat etwas gefressen und getrunken, ist nicht ganz munter, liegt meist still, geht schlecht.

$^{13}/_{12}$. Wie gestern.

$^{14}/_{12}$. Aus den Augen fliesst Thränenflüssigkeit in reichlicher Menge, aber sonst ist in den Augen nichts abnormes zu sehen. Im Uebrigen wie gestern.

$^{15}$ und $^{16}/_{12}$. Keine Veränderung.

$^{17}/_{12}$. Es fliesst noch aus den Augen; sonst scheint das Thier ganz gesund zu sein.

$^{20}/_{12}$. Keine Veränderung.

Nachm. 6 Uhr. Bekommt subcutan 12 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,012 G. Crotin enthält. Diesen Tag keine Wirkung.

$^{21}/_{12}$. Ziemlich munter, hat jedoch nichts gefressen, aber viel Wasser getrunken. Hat Diarrhöe.

$^{22}/_{12}$. Wie gestern.

$^{23}/_{12}$. Noch etwas Diarrhöe. Frisst etwas. Ist ziemlich munter. Es fliesst noch aus den Augen.

$^{26}/_{12}$. Keine Veränderung seit $^{23}/_{12}$.

Nachm. 6 Uhr. Bekommt subcutan 13 Cc. Crotonextrakt, in 1 Cc. 0,012 G. Crotin. Nachher steht das Thier meist still, frisst nichts.

$^{27}/_{12}$. Hat sehr wenig gefressen, aber trinkt viel Wasser; hat Diarrhöe. Es fliesst reichlich aus den Augen.

$^{28}$ und $^{29}/_{12}$. Keine Veränderung.

$^{31}/_{12}$. Hat etwas gefressen, viel Wasser getrunken. Scheint übrigens fast munter zu sein, hat jedoch fortwährend Diarrhöe.

$^{1}/_{1}$ 96. Wie gestern. Wird durch Entblutung getödtet. Das Blut koagulirt sehr spät (und wenig).

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht resp.: 0,042, 0,092 und 0,1 G.

Applikation: subcutan.

Sektion. Keine makroskopischen Veränderungen sind zu finden.

### Versuch 106.

*Hahn,* Gewicht 2,000 G.

$^{31}/_{12}$ 95. Vorm. 10 Uhr. Subcutan 11 Cc. Crotonextrakt, 0,013 G. Crotin in 1 Cc.

Nachm. 7 Uhr. Hat den ganzen Tag still im Käfig gestanden; frisst nichts; sieht fröstelnd und traurig aus; keine Durchfälle.

$^{1}/_{1}$ 96. Hat sich etwas erholt; frisst etwas; keine Diarrhöe; steht meist ganz still und stumm, ausser wenn er beunruhigt wird.

$^{3}/_{1}$. Fast ganz gesund; frisst und geht gut.

Nachm. 4 Uhr. Das Thier wird durch Entblutung getödtet.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,07 G.

Applikation: subcutan.

Sektion. Keine makroskopischen Veränderungen.

### Versuch 107.

*Gans,* Gewicht 4,500 G.

$^{26}/_{12}$ 95. Nachm. 6 Uhr. Subcutan 14 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc. Als man das Thier eine

Stunde später beobachtet, steht es ganz still (und stumm) im Käfig. 2 Stunden später hat es wässerige Diarrhöen.

$^{27}/_{12}$. Hat sehr wenig gefressen, trinkt viel Wasser, hat noch Diarrhöe und verhält sich übrigens wie gestern.

$^{28}/_{12}$. Wie gestern.

Abends 7 Uhr. Das Thier liegt still; aus dem Käfig herausgenommen, steht es eine Weile ganz still, macht dann einige kleine Schritte und legt sich bald wieder hin; hat fast nichts gefressen, trinkt nur; fortwährend wässerige Durchfälle.

$^{29}/_{12}$. Wird am Morgen todt gefunden.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,048 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: etwa 60 Stunden.

Sektion. Die Schleimhaut der Därme fast überall schieferfarbig, sehr fein dunkelpunktirt; es macht den Eindruck, als wären Eisenausscheidungen da. Ein Stück der Schleimhaut wird abgeschabt, mit einem Tropfen Salpetersäure versetzt. Der Ueberschuss an Salpetersäure wird entfernt (mit Löschpapier), dann werden einige Tropfen Ferrocyankaliumlösung und ein Tropfen verd. Salzsäure zugesetzt, wonach die Probe unter dem Mikroskop untersucht wird; die Villi sind blaugrün gefärbt. Ein anderes Stück der Schleimhaut wird verascht, die Asche in Spur von Salpetersäure gelöst und dann die Säure auf Wasserbad abgedünstet, wonach eine geringe Menge Ferrocyankalium und ein Tropfen Salzsäure zugesetzt werden: *die Probe wird dabei intensiv blau gefärbt.* Die Schleimhaut wird auch auf Kupfer geprüft — mit negativem Ausschlag. Die Gefässe der Serosa prall gefüllt. Ueberall in der Schleimhaut des Magens, aber nicht an den Mahlflächen, giebt es stecknadelkopfgrosse bis hanfsamengrosse Hämorrhagien. An der Injektionsstelle findet sich schwach rothgefärbtes Oedem. In der linken Herzkammer sind einige wenige, nicht ganz deutliche, Blutungen. Die Leber blutreich.

### Versuch 108.

*Gans,* Gewicht 3,400 G.

$^{11}/_{12}$ 95. Mittags 12 Uhr. Subcutan 8 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,011 G. Crotin enthält. Nachher liegt das Thier meist still und stumm.

$^{12}/_{12}$. Liegt ganz still; wenn man das Thier aus dem Käfig herausnimmt, steht es auf dem Fussboden ganz still, wenn man ihm jetzt einen Stoss versetzt, macht es ein paar kleine Schritte und bleibt dann wieder still stehen, klappt aber mit den Flügeln, wenn man es beunruhigt. Hat nichts gefressen, aber viel getrunken; hat wässerige Diarrhöen.

$^{13}/_{12}$. Hat sich etwas erholt, kann gehen, jedoch ziemlich schlecht; hat etwas gefressen, viel getrunken; hat fortwährend Diarrhöe; schreit, wenn es beunruhigt wird.

Vorm, 11,30 bis 11,40 Uhr. Bekommt subcutan 14 Cc. Crotonextrakt, 0,011 G. Crotin in 1 Cc. Nachher steht das Thier im Käfig ganz still (und stumm).

Nachm. 4 Uhr. Frisst nichts, aber trinkt; liegt ganz still, kann weder gehen noch stehen. Fortwährend Diarrhöe.

$^{14}/_{12}$. Wird am Morgen todt gefunden.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,0259 G.

Letale Dosis » » » : 0,045 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer nach der letzten Vergiftung: etwa 15 Stunden.

Sektion. Veränderungen finden sich nur im Vormagen, wo etwa 6 Blutaustritte vorhanden sind, die punktförmig und z. Th. in Geschwüre übergegangen sind, welche die Schleimhaut durchsetzen. Die Kloakenschleimhaut ist etwas blutreicher als normalerweise.

### Versuch 109.

*Taube,* Gewicht 400 G.

$^{13}/_{12}$ 95. Nachm. 4 Uhr. Subcutan 2 Cc. Crotonextrakt, 0,011 G. Crotin in 1 Cc.

Eine halbe Stunde später steht das Thier still und stumm.

$^{14}/_{12}$. Wie gestern.

$^{15}/_{12}$. Ganz gesund und munter.

$^{21}/_{12}$. Noch gesund.

Mittags 12 Uhr. Subcutan 4 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

Am Abend. Das Thier steht still, frisst nichts.

$^{22}/_{12}$. Frisst nichts, trinkt, hat Durchfälle.

$^{23}/_{12}$. Scheint fast gesund zu sein.

$^{26}/_{12}$. Noch gesund.

Nachm. 6 Uhr. Subcutan 8 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

Eine halbe Stunde später steht das Thier ganz still.

3 Stunden später vermag es auf den Beinen nicht zu stehen, hat Dyspnoë.

$^{27}/_{12}$. Ist am Morgen todt.

Toxische Dosen pro Kilo Körpergewicht resp.: 0,055 und 0,11 G.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,22 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer nach der letalen Dosis: etwa 12 Stunden.

Sektion. Die Schleimhaut, namentlich die der obersten Theile des Dünndarms, ist hyperämisch; in den unteren Theilen finden sich hie und da Echymosen; auch im Mesenterium, in der unmittelbaren Nähe einiger Gefässe, sieht man einige Echymosen.

### Versuch 110.

*Taube,* Gewicht 400 G.

$^{21}/_{12}$ 95. Mittags 12 Uhr. Subcutan 4 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

Am Abend. Das Thier steht meist still, frisst nicht.

$^{22}/_{12}$. Wie gestern Abend, frisst wenig, trinkt gern, hat Durchfälle.

$^{23}/_{12}$. Hat sich erholt, jedoch offenbar nicht ganz munter; hat noch etwas Diarrhöe.

$^{26}/_{12}$. Scheint gesund zu sein.

Nachm. 6 Uhr. 8 Cc. Crotonextrakt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc.

Eine halbe Stunde später stirbt das Thier.

Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,12 G.

Letale » » » » : 0,24 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer nach der letzten Dosis: $^1/_2$ Stunde.

Sektion. Am mittleren Theil des Dünndarms einige subseröse Echymosen; sonst sind keine makroskopischen Veränderungen zu finden.

---

Wie aus diesen — so wie aus mehreren anderen, z. Th. weiter unten anzuführenden — Versuchen sich zunächst ergibt, treten bei Crotinvergiftung von *Kaninchen* folgende allgemeine Symptome auf.

Bei subcutaner Applikation kleiner, nicht tödtender Dosen, 0,02 bis 0,04 G. Crotin[1] pro Kilo Körpergewicht, wird das Thier einige Stunden oder zuweilen erst einige Tage nach der Vergiftung etwas stumpf, es sitzt oder liegt am liebsten auf derselben Stelle ganz still, macht ungern Bewegungen, doch ist keine Lähmung da; das Thier vermag die gewöhnlichen Bewegungen auszuführen, falls es beunruhigt wird, dabei ist jedoch eine gewisse Schwäche oder jedenfalls eine gewisse Trägheit nicht zu verkennen. Ausserdem hat das Thier den Appetit gänzlich oder fast gänzlich verloren, weshalb es auch allmählich abmagert und an Gewicht abnimmt; einige Tage nach der Vergiftung zeigen sich an der Injektionsstelle Zeichen von Reizung und Entzündung; ein schwach rothgefärbtes Oedem

[1] Bei Versuchen, die an Kaninchen in Upsala gemacht wurden, wirkte diese Dosis tödtend, in Strassburg aber nicht.

tritt dort auf, und nach noch einigen Tagen stellt sich eben dort auch geringe Eiterung ein oder auch ein kleiner Knoten, der eine eigenthümliche, käseartige, feste Masse enthält; schliesslich kann auch eine geringe Nekrose auftreten, und zwar, wie es scheint, auch bei Verwendung eines von Crotonolsäure (Crotonharz, DUNSTAN) völlig freien Extraktes. Beim Vorhandensein von Spuren der letztgenannten Säure tritt immer einige Tage nach einer subcutanen Injektion (ausser mehr oder weniger deutlicher Eiterung) deutliche Nekrose auf, die dann im Laufe der folgenden Tage sich nach und nach vermehrt, so dass sie schliesslich recht beträchtlich werden kann ohne jedoch den Tod des Thieres herbeizuführen.

Hat man eine etwas grössere letale Dosis, 0,05 bis 0,08 G. pro Kilo Körpergewicht, eingespritzt, stellen sich anfänglich die gleichen allgemeinen Symptome ein wie bei der Vergiftung mit einer nicht tödtenden Dosis, d. h. das Thier verliert den Appetit, es wird stumpf, legt eine unverkennbare Abneigung spontanen Bewegungen gegenüber an den Tag und fühlt sich kalt an[1]. Einen bis zwei Tage nach der Vergiftung stellt sich deutliche Inspirationsdyspnoë ein, die dann fortdauert, während das Herz noch leidlich gut arbeitet; nach noch einem bis zwei Tagen oder zuweilen früher wird das Thier zugleich sehr schwach, es liegt regungslos mit halbgeschlossenen Augen, es vermag kaum zu gehen oder zu stehen, es reagirt wenig oder gar nicht auf äussere Eindrücke, aber Reflexe und Schmerzsinn sind bewahrt, obwohl möglicherweise etwas abgeschwächt; die Augen sind oft abnorm feucht und die Gefässe der Bindehaut unbedeutend injicirt (in einem Falle wurde am dritten Tage nach der Vergiftung eine ungemein reichliche Absonderung von Thränenflüssigkeit beobachtet); die Stumpfheits- und Lähmungssymptome nehmen zu, und das Thier

[1] Schon 4 bis 6 Stunden nach der Vergiftung enthält der Harn gerinnbares Eiweiss, bisweilen auch Methämoglobin oder auch Hämoglobin, die dagegen nie bei Crotinvergiftung anderer Thiere auftreten.

fällt endlich auf die Seite und bleibt liegen, fortwährend mit Dyspnoë; Faeces gehen oft spontan ab, aber keine Diarrhöe. Die Respiration wird immer oberflächlicher und geht schliesslich in völlige Respirationslähmung über; auch die Herzthätigkeit hat abgenommen, das Herz arbeitet schwächer als vorher, und die Frequenz hat sich etwas verringert. Aber immer dauert die Herzthätigkeit einige Zeit nach dem Aufhören der Respiration fort. Die Einführung künstlicher Respiration, nachdem das Athmen fast völlig aufgehört hat, ändert nichts am Verlaufe. — Nachdem die obenerwähte Dyspnoë eingetreten ist und sich vermehrt hat, können sich unter Umständen auch allgemeine Krämpfe während einiger Sekunden einstellen, diese sind aber dann immer schwach, und in der Regel treten überhaupt keine Krämpfe ein. In ein paar Fällen zeigten sich auch eigenthümliche fibrillare Zuckungen in einem oder dem anderen Fusse oder im Kopfe.

Was die lokalen Symptome anlangt, stellen sich hier, wie bei Verwendung kleiner Dosen, einen oder einige Tage nach der Injektion Zeichen von Reizung und Entzündung ein, dabei ein schwach rothgefärbtes Oedem im subcutanen Bindegewebe auf einem Gebiet von etwa 20 bis 40 Quadratcentimeter um die Injektionsstelle herum, aber gewöhnlich kommt es auch bei Verwendung eines crotonolsäurehaltigen Extraktes nicht bis zur Eiterung, jedenfalls nicht bis zur Nekrose, da das Thier nicht lange genug lebt um die Entstehung derselben zu ermöglichen.

Kommt bei der Vergiftung eine sehr grosse Dose, z. B. 0,15 G. pro Kilo Körpergewicht, zur Verwendung, kann der Tod des Thieres unter Umständen bereits eine Viertelstunde nach der Vergiftung erfolgen, und zwar unter plötzlicher Anwandlung von allgemeinen Krämpfen und Dyspnoë. Die Todesursache ist in solchen Fällen wahrscheinlich Herzlähmung. Siehe das Folgende.

Bei intravenöser Applikation des Giftes stellen sich im Allgemeinen die gleichen Symptome, und zwar in derselben Reihenfolge, ein wie bei subcutaner Applikation,

aber die toxische, bezw. die kleinste tödtende Dose ist, wie zu erwarten steht, kleiner, und der Tod der Thiere scheint früher zu erfolgen als bei subcutaner Applikation der kleinsten tödtenden Dose. Ferner tritt im Harn Blut häufiger auf bei intravenöser als bei subcutaner Applikation. Namentlich war bei den Vergiftungsversuchen an Kaninchen, die ich im April und Mai 1896 in Upsala anstellte, im Harn fast ausnahmslos Blut vorhanden, wie denn die Upsalaer Kaninchen im Ganzen für das Gift empfindlicher zu sein schienen alz z. B. die Strassburger Kaninchen. Vgl. S. 62.

Bei intravenöser, im Laufe einer halben Stunde vorgenommener Applikation einer grossen Dose, z. B. 0,08 G. pro Kilo Körpergewicht, trat Dyspnoë schon während der Injektionen auf, und deutliche Lähmungssymptome stellten sich bereits einige Stunden nach der Vergiftung ein.

Vergiftungsversuche bei stomachaler Anbringung des Giftes habe ich nicht in genügender Zahl gemacht um ein sicheres und bestimmtes Urtheil über das Verhalten der Versuchsthiere zu ermöglichen. Der auf Seite 141 besprochene Versuch zeigt indes, dass man bei stomachaler Applikation ganz bedeutende Dosen, bis zu fast 0,5 G. pro Kilo Körpergewicht, verwenden kann ohne den Tod des Thieres herbeizuführen, obwohl dasselbe einen bis zwei Tage lang krank wird, wobei ziemlich die gleichen Symptome erscheinen wie bei subcutaner Vergiftung mittelst einer nicht tödtenden Dose. Offenbar ist bei stomachaler Applikation des Crotins zum Tödten eines Kaninchens eine weit grössere Dose erforderlich als bei subcutaner Applikation, was übrigens von vornherein zu erwarten war, da wir aus dem Vorhergehenden (S. 41) wissen, wie leicht der Magensaft das Gift zu zerstören vermag.

Bei Vergiftungsversuchen an Schweinchen liegen die Verhältnisse etwas anders als bei den Kaninchen. Jene werden zwar auch bei Verwendung so kleiner Dosen wie 0,02 bis 0,04 G. pro Kilo Körpergewicht auf eine kurze Zeit krank, aber mit Hülfe der den Kaninchen gegenüber töd-

tenden Dosen, 0,05 bis 0,10 G. pro Kilo Körpergewicht, gelingt es nicht ein Schweinchen zu tödten. In dem einzigen der einschlägigen Versuche (Versuch 98), der den Tod des Versuchsthieres zur Folge hatte, war die verwendete Dose ungefähr 0,14 G. pro Kilo Körpergewicht, also etwa dreimal grösser als die zum Tödten eines Kaninchens nöthige Dose. Dies stimmt ja auch gut zu dem, was wir früher über die antitoxische Wirkung des Schweineblutplasmas erfahren haben. Sie werden indessen, wie gesagt, auf eine kurze Zeit krank, und zwar, wie es scheint, in ungefähr gleich hohem Grade bei subcutaner wie bei intravenöser Applikation; im ersteren Falle zieht sich der Verlauf häufig sogar etwas mehr in die Länge als im letzteren.

Bei intravenöser Applikation von z. B. 0,05 G. pro Kilo Körpergewicht treten folgende Symptome auf. Das Thier wird fast sofort, einige Minuten nach der Injektion, deutlich krank; es geht sehr schlecht oder überhaupt gar nicht, liegt regungslos, hat Dyspnoë, fängt oft an bald zu frieren, die Speichelabsonderung vermehrt sich, häufig stellt sich auch Erbrechen ein, und Faeces von normaler oder auch etwas flüssiger Konsistenz gehen nicht selten ab[1]. Der Harn enthält gerinnbares Eiweiss, das sehr früh, schon eine Stunde nach der Vergiftung, vorhanden zu sein scheint. Aber bereits eine bis zwei Stunden nach der Vergiftung wird das Thier oft merkbar munterer, obwohl es gewöhnlich noch immer ganz still liegen bleibt und dargebotenes Fressen entweder gar nicht oder jedenfalls nur in sehr geringer

[1] Die heftigen blutigen Durchfälle, die bei dem im Versuche 99 erwähnten Thiere sich einstellten, sind zweifellos der in dem dabei verwendeten Extrakte vorhandenen Crotonolsäure zuzuschreiben. Das gleiche gilt auch von der Nekrose der Schleimhaut des Mastdarmes, die bei diesem Thiere zu finden war. Derartige Erscheinungen habe ich bei den recht zahlreichen Versuchen, die an anderen Schweinchen gemacht wurden, und bei denen stets crotonolsäurefreier Extrakt zur Verwendung kam, nicht nachweisen können. Diesen Versuch habe ich mittheilen wollen um zu zeigen, welche Symptome auftreten *können*, wenn der benutzte Crotonextrakt Crotonolsäure enthält.

Menge verzehrt. Etwa 24 Stunden nach der Vergiftung ist es offenbar munterer, weniger stumpf und schwach als vorher, steht dann und wann auf und nimmt eine geringe Menge Nahrung zu sich; nach noch 24 Stunden oder bisweilen früher ist es wieder, wie es scheint, ganz gesund. Der Harn enthält fortwährend Eiweiss, nunmehr aber nur in geringer Menge.

Wie bereits angedeutet, hat es den Anschein, als ob das Crotin Schweinchen gegenüber keine giftigere Wirkung bei intravenöser als bei subcutaner Applikation ausübe, was mit der vorhin besprochenen (S. 98) antitoxischen Wirkung des Schweineblutplasmas zusammenhangen dürfte. Im Gegentheil kommt es vor, dass nach subcutaner Applikation es einen oder ein paar Tage länger dauert, bis das Thier sich völlig erholt hat. Dies dürfte auf den inflammatorischen Affektionen beruhen, die Crotin bei subcutaner Anbringung desselben bei diesen Thieren ebenso gut wie bei Kaninchen hervorruft. Wenigstens bei subcutaner Applikation des Giftes stellen sich nach ein paar Tagen bisweilen Symptome von Blefaroadenit ein, und in einem Falle (Versuch 97) wurden am dritten Tage nach der Vergiftung die Ohren stark cyanotisch, ganz blauroth, was vielleicht der Entstehung von Tromben daselbst zu verdanken war. In einem Falle, wo ich sehr grosse Dosen verwendete, traten in den meisten Muskeln des Rumpfes Krämpfe auf, die jedoch ziemlich schwach waren.

An anderen Säugethieren als Kaninchen und Schweinchen habe ich nicht sehr viele Vergiftungsversuche gemacht. Die im Vorhergehenden mitgetheilten Versuche an *Hund, Katze, weissen Ratten* und *Meerschweinchen* zeigen indessen, dass bei allen diesen Thieren die Vergiftungssymptome ungefähr dieselben sind wie bei Kaninchen[1], obgleich das

[1] Dass nach Ausweis der betreffenden Versuche bei Hund und Katze Erbrechen stattfinden kann, bildet keine bemerkenswerthe Abweichung, da Kaninchen bekanntlich sich nie erbrechen können. Bei crotinvergifteten Katzen scheinen Krämpfe sich leichter einzustellen als bei Kaninchen und anderen Warmblütern. Die Diarrhöe, die bei dem

Gift nicht die gleiche Wirkung auf defibrinirtes Blut von diesen Thieren übt wie auf defibrinirtes Kaninchenblut. Es ist jedoch zu bemerken, dass die bei Kaninchen so oft auftretende Hämoglobin- bezw. Methämoglobinurie sich in keinem einzigen Falle bei den an anderen Thieren gemachten Versuchen hat nachweisen lassen. Dies steht auch mit der Thatsache im Einklang, dass es nur die Blutkörperchen des Kaninchens sind, die das Crotin in nennenswerthem Grade aufzulösen vermag. Uebrigens ist es nicht unmöglich, dass das Crotin auf nicht defibrinirtes Blut von allen rothblütigen Thieren eine gewisse Einwirkung ausübe, indem es leicht das Blut sämtlicher Thiere venös macht. Dies ist jedenfalls bei allen nicht defibrinirten Blutarten, worauf ich das Gift geprüft habe, der Fall gewesen. Was den Giftigkeitsgrad des Crotins Hunden, Katzen, Ratten und Meerschweinchen gegenüber betrifft, ist die Zahl der von mir an diesen Thieren angestellten Versuche allzu gering um eine bestimmte Äusserung darüber zu gestatten. Nach den mitgetheilten Versuchen zu urtheilen, dürfte es bei Katzen ziemlich ebenso giftig sein wie bei Kaninchen. Dass der im Versuch 101 erwähnte Hund infolge einer verhältnismässig so geringen Dosis wie 0,018 G. pro Kilo Körpergewicht subcutan unfehlbar gestorben wäre, beruhte möglicherweise zum Theil darauf, dass es sich um ein altes, wenig kräftiges Thier handelte.

Fassen wir schliesslich die wenigen, im Vorhergehenden mitgetheilten Versuche, die ich an Vögeln gemacht habe, ins Auge, gewahren wir zunächst, dass das Crotin auch bei ihnen jene deprimirende und endlich völlig lähmende Wirkung ausüben kann, die es bei allen warmblütigen Thieren zur Folge zu haben scheint, und die sich durch eine ausgesprochene Stumpfheit kennzeichnet sowie durch unverkennbare Abneigung und schliesslich völlige

---

zum Versuche 100 benutzten Hunde auftrat, dürfte nicht mit Sicherheit dem Crotin zuzuschreiben sein, sondern liesse sich vielleicht daraus erklären, dass in dem verwendeten Extrakte Spuren von Crotonolsäure vorhanden waren, die ja leicht Diarrhöe verursacht.

Unfähigkeit spontane Bewegungen auszuführen. Bemerkenswerth ist ferner, dass bei den meisten der Vogelarten, an denen ich einen Versuch gemacht habe, anhaltende wässerige Durchfälle und, wohl im Zusammenhang damit, heftiger Durst stattfanden. Bei der Ente war auch die überaus reichliche Absonderung von Thränenflüssigkeit auffallend. Schliesslich ruft das Crotin auch bei Vögeln lokale inflammatorische Symptome hervor.

Was den Giftigkeitsgrad anlangt, deuten die angeführten Beispiele darauf hin, dass sowohl bei Enten als auch bei Hühnern und Tauben grosse Dosen nöthig sind um die Thiere zu tödten. Es verdient untersucht zu werden, ob dies vielleicht darauf beruhen könne, dass das Blutplasma bei ihnen antitoxisch wirke, wie dies bei Schweinchen der Fall ist. (Der auf S. 64 angeführte Versuch 30 spricht jedenfalls für die Annahme, dass das Serum des Hühnerblutes der Wirkung des Ricins entgegenwirke.) Gänsen gegenüber scheint das Crotin zum wenigsten ebenso giftig zu sein wie Kaninchen gegenüber (siehe S. 56).

Ueber die Wirkung des Abrins und des Ricins auf warmblütige Thiere habe ich keine vollständigen Untersuchungen gemacht, nur wenige Vergiftungsversuche an Kaninchen, Katzen und Tauben. Aus der durch diese Versuche gewonnenen geringen Erfahrung geht hervor, dass namentlich Ricin bei Kaninchen und Katzen weit giftiger ist als Crotin, was ja auch zu den Angaben STILLMARK's und Anderer über die enorme Giftigkeit des Ricins stimmt. Die Vergiftungssymptome sahen den bei Crotinvergiftung eintretenden ziemlich ähnlich; eine bemerkenswerthe Verschiedenheit besteht jedoch darin, dass das Ricin meiner Erfahrung nach den Darmgang bedeutend mehr angreift und bei Verwendung grosser Dosen blutige Brechungen und Diarrhöen hervorruft. Bei einer Katze, die 0,01 G. Ricin pro Kilo Körpergewicht intravenös bekommen hatte und 3 Stunden nach der Vergiftung gestorben war, war die Schleimhaut des Dünndarmes äusserst angeschwollen und ganz roth infolge von Hyperämie und Blutungen. Bei einem mit 0,003 G.

Ricin pro Kilo Körpergewicht vergifteten Kaninchen war die Schleimhaut des Dünndarmes wie mit zahllosen rothen und schwarzen Körnchen bestreut, die sich unter der Lupe als Blutansammlungen in enorm erweiterten Gefässen sowie als Blutaustritte erwiesen, und im Mesenterium und namentlich im Omentum majus fanden sich Hunderte von grösseren und kleineren Blutaustritten. Auch bei Tauben verursachte das eben genannte Gift Blutaustritte und Hyperämie im Darmgang. Bei Vergiftung von Kaninchen mit Abrin (0,02 G. pro Kilo Körpergewicht, subcutan) trat ebenfalls Hyperämie in der Schleimhaut des Dünndarmes auf sowie zirkelrunde Blutungen im cardialen Theil der Schleimhaut des Magens.

Versuchen wir nun über die Art und Weise, wie das Crotin die vorhin erwähnten Vergiftungssymptome hervorruft, einigermassen klar zu werden.

## Wirkung auf das Blut.

Aus dem Vorhergehenden haben wir ersehen, dass das Crotin *in vitro* eine gewisse Einwirkung auf nicht defibrinirtes Blut von vielleicht allen möglichen warmblütigen Thieren hat, indem derartiges Blut unter Einwirkung des Giftes leicht venös wird. Mit Sicherheit habe ich das bei Kaninchen, Schweinchen, Hund und Katze nachgewiesen. Eine andere Frage ist es, ob das Crotin eine ebensolche direkte Einwirkung auf das Blut dieser Thiere *in corpore* ausübe. Ich halte das für sehr wahrscheinlich, obgleich ich zur Zeit keinen ganz sicheren Beweis dafür zu erbringen vermag. Wir haben gesehen, dass eines der bei crotinvergifteten Thieren (Fischen und Warmblütern) am stärksten hervortretenden Symptome Dyspnoë ist, bekanntlich ein Symptom, das der Reizung des Respirationscentrums durch ein abnorm venöses Blut sein Dasein verdankt. Da nun das Crotin *in vitro* nachweislich das Blut venös macht, ist es ja höchst wahrscheinlich, dass

das Auftreten von Dyspnoë bei den Thieren einer direkten Einwirkung des Giftes auf das Blut zu verdanken sei. Dass bei crotinvergifteten Thieren, die Dyspnoë haben, das Blut abnorm venös ist, davon habe ich mich überzeugt; dies ist aber natürlich kein Beweis dafür, dass diese Venosität auf einer direkten Einwirkung des Giftes beruhe. Indessen wird man auf alle Fälle annehmen dürfen, dass die betreffende Einwirkung des Giftes neben anderen Ursachen zur Entstehung der Dyspnoë beitrage. Wenn man z. B. ein Kaninchen mittelst einer nicht zu grossen Dose vergiftet hat, so scheint das Blut des vergifteten Thieres wenigstens einige Stunden nach der Vergiftung noch normal zu sein, obgleich *in vitro* deutliche Venosität sich einstellt, schon einige Minuten nachdem sich das Gift mit dem Blute gemischt hat. Diese Verschiedenheit lässt sich daraus erklären, dass das lebende Thier mittelst der Respiration eine Zeit lang dem Blute und dem Organismus eine genügende Menge Sauerstoff zuzuführen vermag um den vom Gifte vielleicht verbrauchten zu ersetzen. Dies solange das Blut zum Funktioniren völlig tauglich ist. Auf die Dauer scheint es jedoch nicht im Stande zu sein diese Funktion zu versehen. Bei crotinvergifteten Thieren, die Dyspnoë haben, nimmt diese nicht ab (ebensowenig verbessert sich im Allgemeinen der Zustand) durch Anbringung künstlicher Athmung, obgleich das Herz noch leidlich gut arbeitet. Dies kann wohl darauf beruhen, dass das Blut nunmehr seiner gewöhnlichen Funktion nicht in dem gleichen Masse wie vorher zu genügen vermag. Seine Fähigkeit aus der Luft Sauerstoff aufzunehmen ist möglicherweise vielleicht geringer geworden als vorher. Wir haben gesehen, dass das Crotin *in vitro* auf die Blutkörperchen des Kaninchens und des Schweines eine gewisse zerstörende Wirkung ausübt, indem dieselben theilweise zusammengeklebt, die des Kaninchens ausserdem z. Th. aufgelöst werden. Und es ist wohl *möglich,* dass das betreffende Gift auch einige Wirkung auf die Blutkörperchen des Hundes und der Katze ausübe, obwohl sich das mit Hülfe des Mikroskops nicht wahrnehmen lässt.

Was die Blutkörperchen des Kaninchens betrifft, habe ich mit Sicherheit festgestellt, dass sie auch *in corpore* früher oder später abnorm, unregelmässig und theilweise zusammengeklebt werden; und wenn solche Blutkörperchen nicht mehr zu funktioniren vermögen, kann uns natürlich nicht Wunder nehmen[1]. Hinsichtlich der Blutkörperchen des Schweines habe ich fast nur in einem einzigen Falle etwas beobachtet, was darauf hindeutet, dass auch sie *in corpore* zusammenkleben und abnorm werden, ich meine den Sektionsfund bei dem im Versuch 98 erwähnten Schweinchen. Aber wir wissen ja, dass das Plasma des Schweineblutes der zerstörenden Wirkung des Giftes auf die Blutkörperchen entgegenzuwirken vermag.

## Wirkung auf das Herz und den Blutdruck.

Welche deutliche Einwirkung das Crotin auf den Blutdruck hat, geht aus den folgenden Versuchen hervor.

### Versuch 111.

*Katze,* Gewicht 3,200 G.

$^{26}/_{12}$ 95. Eine Injektionskanüle wird in Vena jugularis dextra eingeführt. In Arteria carotis sin. eine andere Kanüle, die mittelst eines Kautschukschlauches mit einem Manometer in Verbindung gebracht wird. In Vena jugularis wird ein Kochsalzcrotonextrakt eingespritzt, der aus nicht entölten Samen bereitet ist und in 1 Cc. etwa 0,012 G. Crotin enthält. Alle vier bis acht Minuten wird eine Einspritzung von nur je 1 Cc. gemacht.

Es stellt sich dabei heraus, dass sich der Druck binnen $^1/_2$ bis 1 Minute nach jeder Einspritzung um je 75 bis

[1] Bei Verwendung einer hinreichend grossen Dose, namentlich bei intravenöser Applikation derselben, kann ein Theil der Blutkörperchen des Kaninchens aufgelöst werden, und zwar bereits eine halbe Stunde nach der Vergiftung.

100 Mm. verringert, und dass er dann im Laufe von $3^1/_2$ bis 5 Minuten sich wieder steigert, bis er fast die ursprüngliche Höhe (vor der Injektion) erreicht. Der Versuch dauert zwei Stunden lang, und die Menge des in dieser Zeit eingespritzten Extraktes beträgt im Ganzen 19 Cc. Vor Beginn des Versuches war der Durchschnittsdruck 183, zu Ende desselben 136 Mm.[1] Während der ganzen ersten Stunde des Versuches bleibt die Pulsfrequenz fast unverändert, ungefähr 210 in der Minute, während der zweiten ist sie 140—170 in der Minute. Die Respiration bleibt während des grösseren Theiles des Versuches fast normal, wird gegen Ende desselben oberflächlich; unmittelbar nach Schluss des Versuches ist der Puls noch deutlich wahrnehmbar, obwohl schwach; es findet aber fast kein Athmen statt, das Blut ist sehr venös und gerinnt später als normalerweise.

Bei der Sektion des Thieres finden sich einige Echymosen unter dem Pericardium viscerale, sowie im linken Ventrikel des Herzens; die Leber zeigt Muskatnuss-struktur. Sonst keine makroskopischen Veränderungen.

### Versuch 112.[2]

*Katze,* Gewicht 2,450 G.

$^8/_1$ 97. Nachdem das Thier aufgebunden worden, wird Tracheotomie gemacht, in Arteria carotis sin. wird eine Glaskanüle und in Vena jugularis dextra eine verschliessbare Injektionskanüle eingeführt, worauf die Glaskanüle mittelst eines Kautschukschlauches mit dem BALTZAR'schen Kymographion in Verbindung gebracht wird.

---

[1] Ueberall, wo nicht anders gesagt wird, ist der Durchschnittsdruck gemeint.

[2] Dieser Versuch, sowie alle die folgenden Blutdrucksversuche, ist im Pharmakologischen Institut zu Leipzig unter der Anleitung des Herrn Professor R. BOEHM gemacht worden. Für das gefällige Entgegenkommen und die ausgezeichnete Hülfe, die mir dabei sowohl Herr Geheimerath BOEHM als auch sein erster Assistent, Herr Professor A. HEFFTER, zu Theil werden liessen, bringe ich hiermit diesen Herren meinen verbindlichsten und ehrerbietigsten Dank dar.

Vorm. 10,52 Uhr. Vor der Injektion des Giftes ist der Durchschnittsdruck in der Arterie 139 Mm., die Pulsfrequenz 132 und die Respirationsfrequenz 18 in der Minute. Acht Sekunden nach der Injektion von 1 Cc. Kochsalzcrotonextrakt[1] in die Vena jugularis fängt der Druck an sich zu verringern und sinkt dann im Laufe von 5 Sekunden vom Maximum 144 bis zum Minimum 100 Mm., worauf er sich dann bald wieder bis zur ursprünglichen Höhe steigert, und zwar ohne merkbare Veränderung der Herzthätigkeit oder des Athmens.

Vorm. 11,6 Uhr. Injektion von 4 Cc. des Extraktes. Nach acht Sekunden fängt der Blutdruck an sich schnell zu verringern, sinkt im Laufe von 5 Sekunden vom Maximum 126 bis zum Minimum 24 Mm. herunter, wobei sich das Herz langsam erweitert und schliesslich in Diastole stehen bleibt; als es sich nach Verlauf der genannten 5 Sekunden aufs Neue kontrahirt, steigt der Druck bis zu 62 Mm., worauf von Neuem eine kolossal verlängerte Diastole eintritt; der Druck sinkt dabei wieder bis zu fast 24 Mm. herunter; der Prozess wiederholt sich noch ein paar Male, worauf die Herzthätigkeit weniger abnorm, mehr frequent wird, so dass im Laufe der folgenden 30 Sekunden das Herz 21 Kontraktionen macht und der Durchschnittsdruck des Blutes 51 Mm. beträgt; in den darauf folgenden 3 Minuten ist die Herzfrequenz 54 bis 64 in der Minute, während sich der Durchschnittsblutdruck um 45 Mm. herum hält. Darauf fängt die Herzthätigkeit an etwas unregelmässig zu werden, während sich der Blutdruck allmählich etwas steigert; der Durchschnittsdruck ist

$11^h\ 11^m$— 59 Mm.
$11^h\ 12^m$— 63 Mm.
$11^h\ 13^m$— 79 Mm.
$11^h\ 15^m$— 95 Mm.
$11^h\ 16^m$—113 Mm. Während der folgenden 6 Minuten bleibt er ziemlich auf dieser Höhe erhalten.

[1] 1 Cc. des Extraktes enthält etwa 0,014 G. Crotin.

$11^h$ $23^m$—108 Mm.
$11^h$ $25^m$— 88 Mm.

Injektion von 1 Cc. des Extraktes; der Druck sinkt nach einigen Sekunden vom Maximum 100 bis zum Minimum 66 Mm.; unmittelbar darauf werden 3 Cc. injicirt, wobei die gleichen Erscheinungen eintreten wie bei der vorigen Injektion von 4 Cc. Die Diastole des Herzens verlängert sich enorm, wobei der Druck vom Maximum 80 bis zum Minimum 20 Mm. heruntersinkt; bei der folgenden Systole steigert er sich bis zu 40 Mm. Der Prozess wiederholt sich dann ein paar Male, worauf die Herzthätigkeit nach und nach weniger langsam wird, so dass sie nach einer Minute (um 11,27 Uhr) 52 in der Minute ist, während der Durchschnittsdruck 41 Mm. beträgt. Dieser Druck bleibt während der folgenden 5 Minuten erhalten, er steigert sich dann sehr langsam, ist

$11^h$ $37^m$—54 Mm. (Herzfrequenz 102),
$11^h$ $43^m$—66 Mm. (Herzfrequenz 120),

bleibt dann während der folgenden 12 Minuten ungefähr auf dieser Höhe erhalten (jedoch mit gelegentlicher Unterbrechung durch kürzere Perioden gesteigerter Herzerweiterung).

$11^h$ $55^m$. Das Athmen wird einige Sekunden lang abgebrochen: der Druck steigert sich nicht, nimmt eher etwas ab; der Durchschnittsdruck ist während der folgenden 5 Minuten ungefähr 48 Mm.

$12^h$. Der Bauch wird einige Minuten lang komprimirt: das gleiche Ergebnis wie bei der Unterbrechung der Respiration. Der Durchschnittsdruck ist

$12^h$ $7^m$—38 Mm. Die Thätigkeit des Herzens unregelmässig, seine Frequenz ist 90 in der Minute. Injektion von 5 Cc. des Extraktes: der Druck verringert sich nur unbedeutend, die Herzfrequenz nimmt ab.

$12^h$ $10^m$—37 Mm.
$12^h$ $13^m$—40 Mm.
$12^h$ $22^m$—37 Mm. Injektion von 2 Cc. des Extraktes; der Druck sinkt unbedeutend; die Herzfrequenz nimmt ab.

$12^h$ $24^m$—31 Mm.
$12^h$ $26^m$—32 Mm.
$12^h$ $30^m$—29 Mm.
$12^h$ $40^m$—33 Mm. Die Thätigkeit des Herzens unregelmässig, seine Frequenz 84.
$12^h$ $50^m$—32 Mm. Injektion von 2 Cc. des Extraktes, dieselbe Wirkung wie bei der letzten Injektion oder noch weniger.
$12^h$ $53^m$—25 Mm. Injektion von 3 Cc. des Extraktes: keine deutliche Wirkung. Der Versuch wird abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt mithin, dass eine kleine intravenöse Dose, etwa 0,005 G. pro Kilo Körpergewicht, den Blutdruck schnell um ziemlich vieles zu verringern vermag; dabei ändert sich die Pulsfrequenz nicht merkbar; der Druck steigt indes bald wieder zu seiner vorigen Höhe. Eine grössere Dose, 0,02 G. pro Kilo Körpergewicht, intravenös, verringert schnell den Blutdruck bedeutend, während die Pulsfrequenz in hohem Grade abnimmt, dann steigt der Druck wieder langsam, jedoch nicht bis zur vorigen Höhe. Nach einiger Zeit fängt er wieder an langsam zu sinken. Wenn nun ungefähr die gleichen Dosen von Neuem eingespritzt werden, treten wieder die nämlichen Erscheinungen ein, obwohl die Grösse der ersten Senkung nicht ganz so bedeutend ist wie vorher. Ungefähr eine Stunde nach Beginn des Versuches — nachdem das Thier im Ganzen etwa 0,05 G. pro Kilo Körpergewicht bekommen hat — scheint das vasomotorische System gelähmt zu sein; und auch das Herz ist schwach; eine wiederholte Injektion hat jetzt nur sehr geringe oder gar keine Wirkung.

### Versuch 113.

*Kaninchen,* Gewicht 2,250 G.

$^7/_1$ 97. Dasselbe Verfahren wie beim Versuch 112.
$10^h$ $52^m$ $30^s$—76 Mm. Pulsfrequenz 246. Injektion von 4 Cc. Kochsalzcrotonextrakt: der Druck sinkt im Laufe von 30 Sekunden vom Maximum 82 bis zum

Minimum 1 Mm. herunter; der Puls wird etwas unregelmässig, seine Frequenz verringert sich bis zu 90 in der Minute, in dem die Diastole sich bedeutend verlängert (grosse Schwankungen).

$10^h$ $55^m$—16 Mm. Pulsfrequenz 134.

$10^h$ $58^m$—26 Mm. » 152.

$11^h$ —34 Mm.

$11^h$ $1^m$—39 Mm.

$11^h$ $3^m$—55 Mm. » 180.

$11^h$ $4^m$—68 Mm.

$11^h$ $10^m$—84 Mm. » 222.

$11^h$ $17^m$—85 Mm. » 219.

$11^h$ $22^m$—87 Mm. » fast unverändert.

$11^h$ $28^m$—86 Mm. » » » Injektion von 3 Cc. des Extraktes: der Druck sinkt im Laufe von etwa 17 Sekunden vom Maximum 92 bis zum Minimum 36 Mm., und die Herzfrequenz verringert sich bis zu 129 in der Minute und wird ein wenig unregelmässig.

$11^h$ $29^m$—73 Mm. Pulsfrequenz 132.

$11^h$ $32^m$—55 Mm. Puls etwas unregelmässig, Frequenz 150, während der nächstfolgenden 3 Minuten treten dann und wann Perioden ein wenig verlängerter Diastole ein.

$11^h$ $34^m$—81 Mm.

$11^h$ $35^m$—70 Mm. Pulsfrequenz 162.

$11^h$ $40^m$—67 Mm. » 201. Injektion von 4 Cc. des Extraktes: der Druck sinkt zuerst im Laufe von 8 Sekunden vom Maximum 68 bis zum Minimum 22 Mm. herunter, während sich die Pulsfrequenz gleichzeitig verringert, dann aber steigert sich der Druck wieder im Laufe von 15 Sekunden vom ebengenannten Minimum bis zum Maximum 149 Mm., der Puls wird unregelmässig mit grossen Schwankungen, und Krämpfe stellen sich ein.

$11^h$ $41^m$—125 Mm. Pulsfrequenz 87.

$11^h$ $45^m$— 92 Mm. Puls unregelmässig, Frequenz 120; er wird später schwächer, und der Druck verringert sich

allmählich; die Herzthätigkeit hört schliesslich auf, jedoch erst nach dem Aufhören der Respiration.

Bei intravenöser Applikation einer grossen Dose, etwa 0,025 pro Kilo Körpergewicht, verringert sich hier, wie bei den Katzen, der Blutdruck sofort höchst bedeutend, steigert sich dann allmählich wieder, so dass er nach etwa einer halben Stunde zur ursprünglichen Höhe oder darüber hinaus gestiegen ist. Eine zweite grosse Dose verringert ihn abermals, obwohl nicht in so hohem Grade wie bei der ersten Injektion; darauf tritt wieder eine Steigung ein, jedoch nicht bis zur ursprünglichen Höhe, und schliesslich nochmals eine Senkung. Eine dritte grosse Dose senkt den Druck ebenfalls (wiewohl nicht so sehr wie die vorigen), jedoch nur auf eine sehr kurze Zeit, worauf er im Gegentheil bedeutend steigt zu einer Höhe, die die des ursprünglichen Druckes erheblich übersteigt.

Diese Steigung kann vielleicht darauf beruhen, dass das Gift jetzt einen Theil der Blutkörperchen aufgelöst und dass sich dabei ein Körper gebildet habe, der die Vasomotoren reizt. Die Krämpfe, die hier auftraten, stellten sich erst nach dem Beginn der Steigung ein.

### Versuch 114.

*Kaninchen,* Gewicht 2,500 G.

$^{23}/_{1}$ 97. Tracheotomie. Eine Injektionskanüle wird in Vena jugularis dextra eingeführt. Arteria carotis sin. wird mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. 1 Mg. Curarin intravenös. Künstliche Athmung.

$10^{h}$ $30^{m}$—122 Mm. (grosse Schwankungen), Pulsfrequenz 78 in der Minute. Injektion von 5 Cc. Kochsalzcrotonextrakt (etwa 0,028 G. Crotin pro Kilo Körpergewicht) in die Vena jugularis dextra: der Druck sinkt im Laufe von 30 Sekunden vom Maximum 152 bis zum Minimum 18 Mm., die Herzthätigkeit hört auf, das Herz bleibt in Diastole stehen.

## Versuch 115.

*Kaninchen,* Gewicht 1,300 G.

$^{15}/_{1}$ 97. Tracheotomie. In Vena jugularis sin. wird eine Injektionskanüle eingeführt, Arteria carotis sin. wird mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt. Intravenöse Injektion von 0,5 Mg. von BÖHM's Curarin. Künstliche Athmung mit Hülfe eines MIESCHER'schen Athemschiebers, der durch einen Wassermotor in Bewegung gesetzt wird, welcher auch das Papier im Kymographion treibt.

$11^h$ $11^m$—120 Mm. (grosse Schwankungen). 1 Cc. eines verdünnten Kochsalzcrotonextraktes wird intravenös eingespritzt: nach einigen Sekunden sinkt der Druck vom Maximum 138 bis zum Minimum 74 Mm. herunter, worauf er wieder steigt.

$11^h$ $15^m$—110 Mm. Injektion von 1 Cc. des verdünnten Extraktes: der Druck fängt nach einigen Sekunden an sich zu verringern, und der Durchschnittsdruck ist

$11^h$ $16^m$—70 Mm. Luft wird schnell und kräftig gegen den Bauch des Thieres geblasen: nach einigen Sekunden steigt der Druck schnell vom Minimum 50 bis zum Maximum 162 Mm., verringert sich dann wieder.

$11^h$ $18^m$—107 Mm. Injektion von 0,5 Cc. derselben Giftlösung: der Druck verringert sich ein wenig, vom Maximum 116 bis zum Minimum 76 Mm.; worauf er sich wieder steigert.

$11^h$ $20^m$—77 Mm. Beim Blasen gegen die Haut des Bauches vermehrt sich der Druck von Neuem, um etwa 15 Mm.

$11^h$ $24^m$—122 Mm. Injektion von 1 Cc. von einem nicht verdünnten Extrakt: der Druck sinkt vom Maximum 130 bis zum Minimum 60 Mm. herunter, worauf er dann wieder etwas steigt.

$11^h$ $25^m$—72 Mm.

$11^h$ $28^m$—62 Mm. Die Respiration wird 15 Sekunden lang unterbrochen, worauf der Druck vom Minimum 44 bis

zum Maximum 104 Mm. (bezw. der Durchschnittsdruck von 58 bis 91 Mm.) steigt.

$11^h$ $29^m$—69 Mm. Die Bauchaorta wird einige Sekunden lang kompromirt, wobei sich der Druck vom Minimum 50 bis zum Maximum 120 Mm. steigert (der Durchschnittsdruck von 69 bis zu 109 Mm., sinkt dann während der folgenden Minute bis zu 67 Mm. herunter).

$11^h$ $32^m$—64 Mm. Die Respiration wird 20 Sekunden lang unterbrochen: der Druck steigt vom Minimum 40 bis zum Maximum 104 (der Durchschnittsdruck von 56 bis zu 87).

$11^h$ $34^m$—68 Mm.

$12^h$ $38^m$—75 Mm. Im Laufe der nächstfolgenden 5 Minuten steigert sich der Druck einige Male ziemlich plötzlich, ungefähr um je 20 Mm., und nach jeder Steigerung verringert er sich wieder ein wenig, jedoch nicht so schnell, wie er gestiegen war. Das Blut in der Leitung ist lackfarbig.

$11^h$ $42^m$—126 Mm. Injektion von 1,5 Cc. von dem nicht verdünnten Extrakte: der Druck sinkt vom Maximum 132 bis zum Minimum 70 Mm., steigt bald wieder ein wenig, hält sich dann während der nächstfolgenden 4 Minuten ungefähr um 94 Mm. herum, worauf er von Neuem anfängt ruckweise etwas zu steigen, und nach jeder Steigung sinkt er allmählich wieder.

$11^h$ $58^m$—125 Mm.

$11^h$ $59^m$—129 Mm. Injektion von 2 Cc. von dem nicht verdünnten Extrakte: der Druck sinkt nicht, im Gegentheil steigt er ein wenig. Das Blut etwas dunkel, venös. Der Versuch wird abgebrochen.

Der Versuch zeigt, dass bei einem curaresirten Kaninchen eine sehr kleine intravenöse Dose (etwa 0,004 G. pro Kilo Körpergewicht) den Blutdruck schnell und zwar sehr bedeutend zu senken vermag; er steigt aber bald wieder; bei wiederholter Injektion sinkt er wie vorhin, jedoch

nicht so viel wie bei der ersten Injektion; die Vasomotoren sind noch gut reizbar. Bei erneuerter Injektion von einer Dose, die mehr als noch einmal so gross als jede der ersten zwei Dosen ist, sinkt der Druck abermals um vieles. Die Vasomotoren noch (nachdem das Thier im Ganzen etwa 0,02 G. pro Kilo Körpergewicht bekommen) reizbar. Die Herzthätigkeit vielleicht etwas abgeschwächt. Die Steigungen, die sich während des späteren Theiles des Versuches wiederholt ruckweise einstellen, verdanken möglicherweise einer partiellen Auflösung der Blutkörperchen ihr Dasein. Dies gilt vielleicht auch von der unbedeutenden Steigung, die nach der letzten Injektion eintritt.

### Versuch 116.

*Kaninchen,* Gewicht 3,100 G.

$^5/_1$ 97. Tracheotomie. In Arteria carotis sin. wird eine Glaskanüle eingeführt, die mittelst eines Kautschukschlauches mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt wird.

$9^h$ $52^m$—122 Mm. Pulsfrequenz 288 in der Minute.
$9^h$ $54^m$—118 Mm.
$9^h$ $55^m$—120 Mm. Beginnt die Injektion von 10 Cc. Kochsalzcrotonextrakt subcutan, um 9,57 Uhr ist die Injektion beendigt; während derselben wird das Thier unruhig und die Respiration unregelmässig mit grossen Schwankungen.
$9^h$ $56^m$—118 Mm. Puls unverändert.
$9^h$ $57^m$—117 Mm.
$9^h$ $58^m$—115 Mm.
$9^h$ $59^m$—110 Mm. Puls fortwährend unverändert.
$10^h$ — Der Druck sinkt im Laufe der folgenden 8 Minuten vom Maximum 112 bis zum Minimum 90 Mm. herunter.
$10^h$ $8^m$— Der Druck sinkt während der folgen-

den 7 Minuten vom Maximum 100 bis zum Minimum 66 Mm. Der Puls immer noch fast unverändert.

$10^h$ $15^m$—90 Mm.

$10^h$ $19^m$—91 Mm.

$10^h$ $19^m$ $40^s$—79 Mm. (Das Minimum geht bis zu 66 Mm. herunter.)

$10^h$ $27^m$—93 Mm.

$10^h$ $30^m$—96 Mm.

$10^h$ $32^m$—96 Mm. Injektion von 5 Cc. vom Extrakte.

$10^h$ $33^m$—91 Mm.

$10^h$ $34^m$—90 Mm. (Das Minimum geht bis zu 72 Mm. herunter.)

$10^h$ $35^m$—84 Mm.

$10^h$ $37^m$—83 Mm.

$10^h$ $40^m$—82 Mm.

$10^h$ $46^m$—84 Mm.

$10^h$ $52^m$—84 Mm. (Das Minimum ist fortwährend um 72 Mm. herum.)

$11^h$ $15^m$—89 Mm. (Minimum 76 Mm.)

$11^h$ $30^m$—87 Mm. (Minimum 70 Mm.)

$11^h$ $55^m$—88 Mm. (Minimum 74 Mm.)

$12^h$ $7^m$—88 Mm. (Minimum 78 Mm., Maximum 98 Mm.) Die Respiration wird 10 Sekunden lang unterbrochen, wobei der Druck vom Minimum 84 bis zum Maximum 106 Mm. steigt. Keine Krämpfe stellen sich ein.

$12^h$ $9^m$—79 Mm. Der Puls ist fortwährend fast unverändert, die Frequenz ist jetzt 250 in der Minute. Der Versuch wird abgebrochen.

Etwa 5 Minuten nach einer subcutanen Applikation einer grossen Dose (etwa 0,04 G. pro Kilo Körpergewicht) fängt der Druck an, deutlich zu sinken, er fällt dann im Laufe von 15 Minuten zu einem Minimum, das etwa die Hälfte des ursprünglichen Durchschnittsdruckes beträgt, worauf er mit einigen Schwankungen wieder langsam etwas steigt, jedoch nicht bis zur ursprünglichen Höhe. Nach erneuerter Injektion einer die Hälfte der vorigen betragen-

den Dose, verringert sich der Druck abermals, jedoch nur sehr wenig, worauf er wieder etwas steigt, aber nicht bis zu der gleichen Höhe wie vor der Injektion. Die Vasomotoren noch nach 2 Stunden reizbar, obwohl deren Reizbarkeit vielleicht etwas verringert ist.

Der Puls ist noch nicht in nennenswerthem Grade verändert.

---

Bei intravenöser oder subcutaner Applikation des Crotins, sei es in kleinen, sei es in grossen Dosen, sinkt also der Druck stets mehr oder weniger bedeutend. Er steigt dann wieder, aber nach grossen Dosen im Allgemeinen nicht bis zur ursprünglichen normalen Höhe. Wenn eine etwas grössere Menge von dem Gifte gleichzeitig in das Blut hineinkommt, übt es eine sehr deutliche Wirkung auf das Herz aus, indem es dessen Diastole erheblich verlängert und dasselbe geradezu bis zum Stillstehen (in Diastole) bringen kann.

Die Ursache zur Senkung des Blutdrucks lässt sich zur Zeit nicht mit Sicherheit angeben. Dass in den wenigen Fällen, in denen eine grössere Giftmenge mit einem Male in das Blut eingespritzt wird, das Sinken des Blutdruckes wenigstens bis zu einem gewissen Grade von der Wirkung des Giftes auf das Herz abhängt, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Die Vasomotoren scheinen nicht eher gelähmt zu sein, als bis eine so grosse Menge von dem Gifte (intravenös) angebracht worden ist, dass man annehmen kann, dass auch andere Theile des centralen Nervensystems als das vasomotorische Centrum gelähmt seien. Möglicherweise ist aber die Reizbarkeit dieses Centrums schon früher herabgesetzt worden.

Das oben Gesagte bezieht sich natürlich nur auf die Thiere, an denen ich die Blutdrucksversuche gemacht habe. An Schweinen z. B. habe ich bisher noch keine Gelegenheit gehabt einen derartigen Versuch zu machen. Ich ver-

muhte indessen, dass auch bei diesen Thieren der Blutdruck durch das Crotin verringert wird. Dass das Gift, falls es in genügender Menge in das Blut hineinkommt, auch bei ihnen auf das Herz einwirkt, geht aus dem Versuch 96 hervor.

Betreffs der frappanten Wirkung grosser Crotindosen auf das Herz der untersuchten Säugethiere (Katze und Kaninchen), ist es wohl wahrscheinlich, dass auch bei diesen eine Einwirkung auf die Muskulatur des Herzens stattfinde (vgl. S. 120). Dass auf alle Fälle die erhebliche Minderung der Frequenz, die bei intravenöser Vergiftung mittelst einer grossen Dose Crotin eintritt, nicht auf irgend einer reizenden Einwirkung auf den Vagus beruhen kann, zeigt der Versuch 115, wo sich die gleiche Erscheinung bei einem curaresirten Thiere einstellt.

Zum Vergleich sei hier an die pathologisch-anatomische Veränderung der Herzmuskulatur bei Abrinvergiftung erinnert, die von WERHOFSKY besprochen wird, und von der im Vorhergehenden (S. 9) die Rede gewesen ist.

## Wirkung auf die Respiration.

Bereits im Vorhergehenden habe ich meine Ansicht hervorgehoben, dass das Crotin durch *direkte* Einwirkung auf das Blut dasselbe venös mache und auf diese Weise die Dyspnoë hervorrufe, die ich an den meisten letal vergifteten Warmblütern und Fischen beobachtet habe. Eine andere Einwirkung des Giftes, die wohl schliesslich theilweise zur Vermehrung von Dyspnoë beitragen kann, ist eine gewisse Schwäche der Herzthätigkeit, die nach Ausweis der angeführten Versuche (s. z. B. Versuch 90) früher oder später sich einstellen kann.

Bei allen letal vergifteten Thieren wird indessen die Respiration nach und nach immer oberflächlicher, und die Dyspnoë geht schliesslich in völlige Respirationslähmung über, während das Herz wenigstens in der Mehrzahl der

Fälle noch leidlich gut arbeitet, wenn auch etwas schwächer als normalerweise. Respirationslähmung dürfte daher bei Crotinvergiftung in den meisten Fällen die Todesursache sein. Wir haben indessen gesehen, dass die Herzthätigkeit plötzlich aufhören kann, wenn eine grössere Menge von dem Gifte mit einem Male in das Blut hineinkommt, und es ist wahrscheinlich, dass die in den Versuchen 87, 98 und 110 erwähnten, letal vergifteten Thiere an Herzlähmung gestorben seien.

**Wirkung auf spontane Bewegungen und Empfindungen.**

Die vorhin besprochenen Depressionssymptome, Stumpfheit und Abneigung gegen spontane Bewegungen, die bei Warmblütern noch deutlicher als bei Fröschen hervortreten, sprechen entschieden für eine deprimirende Einwirkung auf das Gehirn, und auch die völlige Unfähigkeit spontane Bewegungen auszuführen, die schliesslich (bei letal vergifteten Thieren) sich einstellt, hängt ganz gewiss von einer lähmenden Einwirkung auf das centrale Nervensystem ab. Dass sie nicht auf der Lähmung von Nerven oder Muskeln beruhen kann, geht ja schon daraus hervor, dass auf dieser Stufe Krämpfe noch auftreten können. Diese allgemeinen Krämpfe, die zweifellos infolge der Reizung des Krampfcentrums durch das stark venöse Blut entstehen, zeigen übrigens, dass die vorhin erwähnte Respirationslähmung nicht auf einer Lähmung der Respirationsmuskeln beruhen kann.

Es muss also die Frage aufgeworfen werden, wie der Depressionszustand und die schliessliche Lähmung entstehen; ob das durch *direkte* Einwirkung des Giftes auf das centrale Nervensystem geschehe, oder dadurch dass das Blut zum Funktioniren so untauglich geworden, dass es dem centralen Nervensystem die nöthige Menge Sauerstoff nicht zuzuführen vermag, oder endlich ob der Blutdruck so sehr herabgesetzt sei, dass dieser Umstand zur Erklärung

der in Rede stehenden Symptome ausreicht. Bei der Crotinvergiftung hat man wahrscheinlich mit allen diesen 3 Faktoren zu rechnen.

Bei Fröschen haben wir eine direkt lähmende Einwirkung des Giftes auf das centrale Nervensystem oder jedenfalls auf das Gehirn mit Sicherheit nachgewiesen. Es ist daher wohl höchst wahrscheinlich, dass eine ähnliche direkte Einwirkung auch bei warmblütigen Thieren stattfinde, obgleich sich dieser Schluss nicht mit völliger Sicherheit ziehen lässt.

Wir wissen ferner, dass das Blut der letal vergifteten Thiere nach und nach venös wird, und dass die Blutkörperchen, wenigstens bei Kaninchen, schliesslich theilweise zerstört werden und wohl mithin nicht im Stande sind normal zu funktioniren. Da ausserdem das Crotin den Blutdruck herabzusetzen vermag, kann auch dieser Umstand aller Wahrscheinlichkeit nach zur Erzeugung der bei Crotinvergiftungen stets auftretenden Depressionssymptome beitragen. Welcher oder welche von den erwähnten 3 Faktoren es sind, denen die fraglichen Symptome in erster Linie ihr Dasein verdanken, lässt sich gegenwärtig nicht entscheiden.

Auf den Tast- und Schmerzsinn hat das Crotin keine deutliche Einwirkung. Ich habe mich davon überzeugt, dass auch in dem eben besprochenen Zustande der Stumpfheit und Schläfrigkeit sowohl Reflexe als auch Wahrnehmungen durch den Schmerzsinn vorhanden sind, wenngleich möglicherweise etwas gemindert.

### Wirkung auf die Körpertemperatur.

Wir haben bereits im Vorhergehenden (Versuch 91) gesehen, dass das Crotin bei Kaninchen die Temperatur herabzusetzen vermag. Wir werden jetzt diese Wirkung des Crotins etwas näher ins Auge fassen.

**Versuch 117** (Strassburg).

*Kaninchen*, Gewicht 1,400 G.

$^{12}/_{8}$ 96. Vorm. 10,45 Uhr. Subcutan 10 Cc. Wassercrotonextrakt, 0,010 Crotin G. in 1 Cc. Vor der Vergiftung ist die Temperatur im Rectum 39°,5 C. (Der Thermometer bleibt während der Injektionen und der nächsten halben Stunde im Rectum liegen um das Beobachten etwa schnell eintretender Temperaturveränderungen zu ermöglichen).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Vorm. | 10,47 | Uhr, | Temp. | 39°,1 | |
| » | 10,50 | » | » | 38°,8 | |
| » | 10,55 | » | » | 38°,6 | |
| » | 11 | » | » | 38°,4 | Das Thier weigert sich angebotene Nahrung zu verzehren, es kann ziemlich gut laufen, sitzt aber am liebsten ganz still. |
| » | 11,5 | » | » | 38°,3 | |
| » | 11,10 | » | » | 38°,25 | |
| » | 11,15 | » | » | 38°,15 | |
| » | 11,30 | » | » | 38°,15 | |
| » | 11,45 | » | » | 38°,9 | |
| » | 12 | » | » | 38°,1 | |
| » | 12,30 | » | » | 38°,18 | |
| » | 2,30 | » | » | 38°,35 | |
| » | 4,30 | » | » | 38°,8 | |
| » | 8 | » | » | 39°,5 | Das Thier liegt noch am liebsten still, frisst nichts, und auch sonst ist keine Veränderung zu sehen. |

$^{13}/_{8}$. Vorm. 8,30 Uhr, Temp. 39°,2 Seit gestern keine Veränderung.

Nachm. 1,45 » » 39°,6 Hat Inspirationsdyspnoë.

» 7,40 » » 39°,4 Der Harn enthält eine reichliche Menge gerinnbares Eiweiss; auf Schweine- oder Kaninchenblut übt er keine Crotinwirkung aus.

$^{14}/_{8}$. Vorm. 10 Uhr, Temp. 39°,4

Nachm. 4 » » 38°,4 Das Thier ist sehr schwach, richtet sich nur mit Schwierigkeit auf, wenn es auf die Seite gelegt wird, versucht niemals zu laufen,

hat fortwährend Dyspnoë, die durch künstliche Athmung nicht vermindert wird.

Nachm. 7 Uhr. Ist gestorben.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,07 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: 56 Stunden.

Bei der Sektion, die sofort gemacht wird, findet man den Magen kontrahirt, mit grossen Falten an der inneren Seite; in dessen Schleimhaut ein paar Geschwüre. Ein Theil der Dünndärme ist etwas rothbraun gefärbt, und die Gefässe der Därme sind injicirt. Die Nieren und besonders die Leber sind blutreich. Das Blut ist sehr dunkel und dickfliessend.

### Versuch 118. (Upsala).

*Kaninchen,* Gewicht 1,500 G.

$^{21}/_{11}$ 96. Nachm. 12,35 Uhr. Temperatur im Rectum 39°,1 C.; subcutan 5 Cc. eines Crotonextraktes, der in 1 Cc. 0,016 G. Crotin enthält.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nachm. | 12,40 Uhr, | Temp. | 38°,8 | Etwas Harn geht ab. |
| » | 12,45 » | » | 38°,7 | Die Ohren stark erröthet. |
| » | 12,50 » | » | 38°,2 | |
| » | 12,55 » | » | 38°,1 | |
| » | 1 » | » | 37°,6 | |
| » | 1,5 » | » | 37°,5 | |
| » | 1,15 » | » | 37°,5 | |
| » | 1,30 » | » | 37°,35 | Die Ohren wieder blass geworden; das Thier fühlt sich kalt an, ist noch nicht deutlich krank. |
| » | 2 » | » | 37°,3 | |
| » | 3 » | » | 37° | |
| » | 5 » | » | 38°,5 | Das Thier friert, fühlt sich kalt an, frisst nicht, kann noch ziemlich gut laufen, zieht sich in eine Ecke zurück und bleibt dann liegen. |
| » | 7,30 » | » | 38°,2 | Keine Veränderung. |

$^{22}/_{11}$. Vorm. 11 Uhr; Temp. 37°,9; das Thier liegt still und stumpf, hat geringe Dyspnoë; hat nach der Ver-

giftung nichts gefressen; kann noch laufen, aber schlecht; das Thier zittert etwas am Kopfe, besonders wenn es beunruhigt wird. Die Ohren nicht erröthet.

Nachm. 1,30 Uhr. Das Thier wird etwas unruhig, versucht umherzulaufen, fällt aber leicht um, kann schliesslich kaum die Beine benutzen, besonders die hinteren Beine sind offenbar sehr schwach; das Thier hat schwere Dyspnoë, fällt schliesslich auf die eine Seite und bleibt dann liegen, kann sich nicht aufrichten; die Pfoten zittern etwas; das Thier schreit einmal leise auf; die Temp. ist 36°,5.

Nachm. 1,55 Uhr. Athmung sehr schwach; gelinde Krämpfe in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten; Temp. 35°,9.

Nachm. 2 Uhr, das Thier stirbt unter gelinden allgemeinen Krämpfen an Respirationslähmung.

Schon eine Viertelstunde nach dem Tode des Thieres, beginnt der Leib etwas steif zu werden, und $^1/_2$ Stunde nach dem Tode ist deutliche Starrheit eingetreten.

Letale Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,05 G.

Applikation: subcutan.

Lebensdauer: $25^1/_2$ Stunden.

### Versuch 119.

*Schweinchen,* Gewicht 8,000 G.

$^{12}/_8$ 96. In eine Fussvene werden 37 Cc. eines Kochsalzcrotonextraktes eingespritzt, 0,012 G. Crotin in 1 Cc. Vor der Vergiftung ist die Temperatur im Rectum 39°,7 C. Die Injektionen beginnen um 11,40 Uhr vorm. und dauern 5 Minuten fort.

Vorm. 11,45 Uhr, Temp. 39°,4. — Das Thier wird losgebunden, es kann stehen und gehen, aber sehr unsicher; legt sich bald; im Munde sondert sich eine abnorm reichliche Menge Speichel ab, und das Thier macht Kaubewegungen.

Vorm. 11,50 Uhr, Temp. 39°. — Das Thier erbricht sich und schwitzt.

» 11,55 » » 38°,6

Nachm. 12,5 Uhr, Temp. 38°
» 12,20 » » 37°,8
» 12,35 » » 37°,5
» 1,5 » » 37°,4
» 1,35 » » 37°,45.

Während der ganzen Zeit, sowohl während der Injektionen als nachher, sind ab und zu normale Exkremente abgegangen. Das Thier scheint jetzt etwas weniger krank zu sein als unmittelbar nach der Vergiftung, verzehrt aber noch nicht die ihm dargebotene Nahrung. Der Harn enthält eine reichliche Menge gerinnbares Eiweiss, übt aber keine Crotinwirkung auf Schweine- oder Kaninchenblut aus.

Nachm. 2,5 Uhr, Temp. 37°,5
» 5 » » 37°,7
» 7,30 » » 38°,5. Frisst ein wenig, ist durstig.

13/8. Vorm. 10 Uhr, Temp. 39°,4
Nachm. 4 » » 39°,5. Das Thier hat diesen Tag etwas gefressen und ist jetzt recht munter.
» 7 » » 39°,5. Das Thier scheint sich vollständig erholt zu haben.

14/8. Vorm., Temp. 39°,3. Das Thier scheint noch munter zu sein. Der Harn ist jetzt fast ganz eiweissfrei.
Nachm., Temp. 39°,4.

15/8. Das Thier noch gesund und die Temperatur normal. Toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht: 0,055 G. Applikation: intravenös.

---

Die angeführten Versuche (118—119) lehren, dass das Crotin sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Applikation die Temperatur herabzusetzen vermag, und zwar in ganz erheblichem Grade. Bei subcutaner Applikation von etwa 0,05 G. Crotin oder weniger an Kaninchen fängt die Temperatur fast sofort an zu fallen; im Laufe einer Stunde, ehe die Thiere noch erkrankt sind, kann sie 1°,5 bis fast 2° C. fallen. Nach anderthalb bis zwei Stunden fängt sie wieder an zu steigen, obwohl sehr langsam, und etwa 7 bis 9 Stunden nach der Vergiftung hat sie in der Regel ihre ursprüngliche normale Höhe wieder erreicht. Auch bei Verwendung kleiner, nicht tödten-

der Dosen stellen sich die gleichen Erscheinungen ein, obwohl die Senkung dabei nicht ganz so stark ist wie bei grossen Dosen.

Bei Schweinen wird die Temperatur in derselben Weise beeinflusst, und zwar sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Injektion, gleichviel ob tödtende oder nicht tödtende Dosen zur Verwendung kommen. Im Versuch 119 z. B., wo eine intravenöse Dose von 0,05 G. pro Kilo Körpergewicht verwendet wurde, fiel die Temperatur in etwas mehr als anderthalb Stunden nicht weniger als 2°,3 C. Die benutzte Dose war nicht tödtend, indessen war in diesem Falle das Thier schon von Anfang an krank. Es ist übrigens bemerkenswerth, dass die Schweine merkbar, wiewohl nur unbedeutend, munterer werden, sobald die Temperatur aufgehört hat zu fallen.

Um entscheiden zu können, auf welche Weise das Gift die genannte Temperatursenkung bewirkt, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Es ist wohl möglich, dass die Hautgefässe infolge der Einwirkung des Giftes sich bedeutend erweitern und, dass sich infolge dessen der Verbrauch an Wärme erheblich steigert. Das im Versuch 118 erwähnte Symptom seitens der Ohren spricht wenigstens nicht dagegen.

Nachdem die Temperatur ihre normale Höhe wieder erreicht hat, kommt es vor, z. B. bei Schweinen, dass sie dann noch mehr steigen kann. Dies hängt wahrscheinlich mit der lokalen Entzündung zusammen, die das Gift bei subcutaner Anbringung stets hervorruft, falls das Thier lange genug am Leben bleibt.

### Wirkung auf Sekretionen.

Aus vorhin angeführten Versuchen an lebenden Thieren ergibt sich, dass bei der Crotinvergiftung zuweilen eine gesteigerte Absonderung aus gewissen Drüsen, nämlich den Thränen- und Speicheldrüsen, eintreten kann. Es ist mög-

lich, dass das Gift durch diese Drüsen z. Th. eliminirt wird und sie dabei zur abnorm starken Absonderung reizt. Darüber dürften fortgesetzte Untersuchungen Aufschluss geben können.

### Die lokalen Wirkungen des Crotins.

Die Wirkungen, die das Crotin bei subcutaner Applikation an der Applikationsstelle hervorruft, sind bereits oben (S. 160) besprochen worden. Zu dem dort Gesagten möchte ich hier nur noch nachträglich hinzufügen, dass die angegriffene Stelle bei »Selbstfärbung« mit Indigocarmin (siehe weiter unten) nicht gefärbt wird und also regelmässiger Circulation entbehren dürfte, was wohl auch die Thatsache erklärt, dass sich Nekrose hier einstellen kann auch bei Verwendung eines von Crotonolsäure völlig freien Extraktes.

Auf die Bindehaut des Auges übt das Crotin ebenfalls eine lokale, reizende Einwirkung aus, wie der folgende Versuch zeigt.

#### Versuch 120.

Von einem völlig neutralen Wassercrotonextrakt werden einige Tropfen in das eine Auge eines Kaninchens hineingetröpfelt: schon nach einer bis zwei Minuten gibt das Thier Schmerz zu erkennen, es streicht mit dem Fusse über das Auge und schliesst oft kramphaft die Augenlieder. Die Bindehaut ist geröthet, ihre Gefässe injicirt. Nach zehn Minuten hat sich die Entzündung etwas vermehrt: drittehalb Stunden später hat sie ein wenig abgenommen.

Bei anderen ähnlichen Versuchen sowohl an Kaninchen als auch an Schweinen und Katzen stellen sich stets derartige Symptome ein: Injektion der Gefässe der Bindahaut gewöhnlich mit einer mehr oder weniger deutlich gesteigerten Absonderung von Eiter oder Schleim und zu-

weilen mit gesteigerter Absonderung von Thränenflüssigkeit verbunden. Mitunter werden auch die Gefässe der Iris merkbar injicirt. Diese lokalen Symptome sind jedoch ziemlich schnell vorübergehend: bereits nach einigen Stunden kann die Injektion der Gefässe wieder verschwunden sein.

Wie das Crotin auf einen isolirten Theil von einem Muskel eines Säugethieres einwirken kann, geht aus dem folgenden Versuch hervor.

### Versuch 121.

Aus dem Musculus glutæus maximus eines soeben geschlachteten Schweines werden zwei Stücke von der gleichen Grösse und der gleichen Gestalt herausgeschnitten, diese werden dann sofort in physiologische Kochsalzlösung gelegt und mittelst eines schwachen faradischen Stromes auf ihre Reizbarkeit hin geprüft; die zur Erzeugung deutlich wahrnehmbarer Kontraktionen nöthige minimale Stromstärke ist bei beiden Stücken genau dieselbe. Das eine Stück wird nun in einen Kochsalzextrakt aus Crotonsamen gelegt, während das andere in der physiologischen Kochsalzlösung liegen bleibt. — Nach 2 Stunden ist das in der Crotinlösung liegende Muskelstück stark kontrahirt und etwas steif, und die Reizbarkeit desselben hat sich deutlich gemindert, die des anderen dagegen nur höchst unbedeutend. Nach noch 2 Stunden besitzt der mit Crotin vergiftete Muskel nur noch eine sehr geringe Reizbarkeit; die Reizbarkeit des in der physiologischen Kochsalzlösung liegenden Muskelstücks hat sich zwar auch verringert, jedoch bei weitem nicht in so hohem Grade wie die des mit Crotin vergifteten Stücks, und nach noch einer Stunde reagirt letzteres gar nicht auf den stärksten Strom, der sich mit dem Apparate herstellen lässt, während ersteres bei dieser Stromstärke noch deutlich reagirt.

### Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Ob und inwieweit das Crotin bei den damit vergifteten Thieren mikroskopische Veränderungen bewirkt, darüber habe ich bis jetzt noch keine Untersuchungen gemacht. Die makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen sind im Vorhergehenden an geeigneten Stellen erörtert worden. Abgesehen von den lokalen, durch das Gift bewirkten Veränderungen, waren oft genug auch bei letal vergifteten Thieren keine deutlichen makroskopischen Veränderungen zu finden (siehe z. B. Vers. 101 und 104), und im Allgemeinen sind diese bei Crotinvergiftung nicht erheblich, es kommen hauptsächlich Hyperämie und Blutaustritte in Betracht. Die Leber ist wenigstens bei Kaninchen fast immer hyperämisch, häufig auch die Nieren und der Darmgang. Echymosen treten am öftesten im Magen und in den Därmen in oder unter der Schleimhaut, häufig auch unter dem Pericardium oder dem Endocardium sowie in den Lungen auf. Die Blutungen in der Magenschleimhaut gehen oft in Ulcerationen über. Besonders auffällig sind die scharf begränzten und völlig zirkelrunden Blutungen, die in der Schleimhaut des Kaninchenmagens oft auftreten und die, falls das Thier lange genug am Leben bleibt, in typische Ulcera rotunda mit abschüssigen, scharf begränzten Rändern übergehen. Bei einer nach SILBERMANN's[1] Methode gemachten »Selbstfärbung» mit Indigocarmin waren diese Blutungen, bezw. Geschwüre von einer schmalen, helleren, ungefärbten Zone umgeben, was wohl darauf beruht, dass dieser Zone kein Blut zugeführt worden war; dies spricht für die Annahme, dass diese Blutungen, bezw. Geschwüre infolge der vermuthlich auf Trombosenbildung beruhenden Verstopfung eines Gefässes entstanden seien. Nicht immer jedoch sind dergleichen Veränderungen in der Magenschleimhaut der vergifteten Kaninchen vorhanden. Bisweilen erblickt man an derselben kaum irgend eine

[1] SILBERMANN, Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen. Virchow's Archiv, Bd. 117 (1889), S. 288.

andere makroskopische Veränderung, als dass Theile der Schleimhaut in der Cardialhälfte hinwegdigerirt sind, was ich auch in einer Anzahl Fällen, in denen die Sektion unmittelbar nach dem Tode des Thieres vorgenommen wurde, beobachtet habe. Diese Thatsache deutet darauf hin, dass im Leben die Circulation langsam oder schlecht gewesen. Bei »Selbstfärbung» mit Indigocarmin färbt sich auch die Schleimhaut der Cardialhälfte bedeutend weniger als die der Pylorushälfte.

Eine andere Veränderung, die man namentlich nach intravenöser Applikation des Giftes bei Kaninchen oft findet, ist eine blutfarbige Flüssigkeit in der Bauchhöhle, mitunter auch im Herzbeutel und in der Lunge. Diese Flüssigkeit enthält gewöhnlich sowohl Hämoglobin als Methämoglobin. Offenbar hängt diese Veränderung, die ich nie bei irgend einem anderen von den vergifteten Thieren als Kaninchen gefunden habe, von der Fähigkeit des Crotins, die rothen Blutkörperchen des Kaninchens aufzulösen, ab.

Im Darmgang der vergifteten Kaninchen scheinen übrigens, nach den von mir mit Hülfe von SILBERMANN's Färbungsmethode gewonnenen Ergebnissen zu urtheilen, Trombosen jedenfalls nicht in grosser Menge zu entstehen. Dagegen habe ich bei der eben genannten Färbung gefunden, dass gewisse Theile der Leber und der Lungen marmorirt waren, was darauf beruhen dürfte, dass in diesen Organen eine Anzahl Gefässe trombosirt werden. (Näheres darüber bei SILBERMANN a. a. O.) Die Papillen der Nieren waren ebenfalls ungefärbt.

Im Gehirn habe ich keine makroskopischen Veränderungen gefunden.

Bemerkenswert ist es auch, dass nach dem Tode Leichenstarrheit immer früher als normalweise eintritt; schon nach einer halben Stunde war sie ganz deutlich.

---

Zum Schluss will ich mit einigen Worten die Ansicht aussprechen, die ich auf Grund der Erfahrung, die ich bis

jetzt gewonnen, über die Giftwirkung des Crotins hege: Das Crotin ist ein Protoplasmagift, obwohl nicht ein allgemeines. Es greift die Stromata der Blutkörperchen gewisser Thiere an. Es verhält sich verschieden zu den Blutkörperchen verschiedener Thierarten, es macht nicht-defibrinirtes Blut venös, wirkt lähmend auf gewisse Theile des centralen Nervensystems, wenigstens auf gewisse Theile des Gehirns, und greift in grossen Dosen auch das Herz an, und zwar vermuthlich die Herzmuskulatur. Seine Wirkung ist wahrscheinlich als eine Fermentwirkung aufzufassen. Wenigstens dürfte seine zusammenklebende Wirkung auf die Stromata der Blutkörperchen gewisser Thiere darauf beruhen, dass es auf irgend einen in diesen Stromata befindlichen Eiweisskörper eine gerinnen machende Wirkung übt.